Manual AMIR-ENARM de Hematología

Incluye las **Guías de Práctica Clínica Mexicanas**

AMIR México

1.ª edición

Descarga de manera gratuita nuestra **aplicación web** para poder acceder a contenido multimedia.
Para acceder al **contenido multimedia**, enfoca con la cámara de tu móvil o tablet los códigos QR insertados a lo largo de este manual.
Para descargar nuestra aplicación web, enfoca los códigos QR que aparecen a continuación:

Android

Apple

MANUAL AMIR-ENARM
HEMATOLOGÍA
(1.ª edición)

ISBN
978-84-16856-70-1

DEPÓSITO LEGAL
M-18932-2018

ACADEMIA AMIR MÉXICO S. DE R. L. DE C. V.
www.amirmexico.com
admin@amirmexico.com

DISEÑO, MAQUETACIÓN E ILUSTRACIONES
Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E.

IMPRESIÓN

La protección de los derechos de autor se extiende tanto al contenido redaccional de la publicación como al diseño, ilustraciones y fotografías de la misma, por lo que queda prohibida su reproducción total o parcial sin el permiso del propietario de los derechos de autor.

Hematologia

HM

AUTORES

DIRECCIÓN EDITORIAL

JAVIER ALONSO GARCÍA-POZUELO
Dirección académica AMIR Latinoamérica.

ELIZABETH ANDREA DURÁN PIÑA
Hospital General de Zona n.° 58 del IMSS, Tlalnepantla de Baz.

SANTIAGO ISLAS ESCOTO
Hospital General de México, CDMX.

JOSÉ DANIEL PAZ GUZMÁN
Hospital General de Zona n.°33 del IMSS, Monterrey, Nuevo León.

JORGE LUIS DÍAZ ESPINOZA
Facultad de Medicina UNAM, CDMX.

PALOMA GUERRA BLANCO
Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

MARTHA LUCÍA OSPINA GONZÁLEZ
Coordinación enseñanza pregrado AMIR Colombia.

SEBASTIÁN ALEJANDRO MACKENZIE MARTÍNEZ
Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

JAIME CAMPOS PAVÓN
H. U. 12 de Octubre, Madrid.

BORJA RUIZ MATEOS
H. U. Clínico San Carlos, Madrid.

EDUARDO FRANCO DÍEZ
H. U. Ramón y Cajal, Madrid.

AIDA SUÁREZ BARRIENTOS
Clínica Universidad de Navarra, Madrid.

AUTORES

IRENE SÁNCHEZ VADILLO (1)
SARA PÉREZ RAMÍREZ (8)
ADRIANA PASCUAL MARTÍNEZ (2)
ABEL DOS SANTOS OTRAS (1)
EDUARDO FRANCO DÍEZ (5)
JORGE ADEVA ALFONSO (8)
LUIS MANUEL MANSO SÁNCHEZ (9)
BORJA RUIZ MATEOS (4)
JAVIER ALONSO GARCÍA-POZUELO (70)
MARTHA LUCÍA OSPINA GONZÁLEZ (81)
ELIZABETH ANDREA DURÁN PIÑA (69)

RELACIÓN GENERAL DE AUTORES

ESPAÑA

ABEL DOS SANTOS OTRAS (1)
ADRIANA PASCUAL MARTÍNEZ (2)
AIDA SUÁREZ BARRIENTOS (3)
ALBERTO CECCONI (4)
ALBERTO GONZÁLEZ BARRANQUERO (5)
ALBERTO LÓPEZ SERRANO (6)
ALBERTO TOUZA FERNÁNDEZ (7)
ALEJANDRO SÁNCHEZ HERRERO (8)
ÁLVARO GONZÁLEZ ROCAFORT (1)
ANA MARÍA DELGADO MÁRQUEZ (9)
ANA MARÍA RAMOS LEVÍ (4)
ANA MORENO ESTÉBANEZ (10)
ANDRÉS CRUZ HERRANZ (11)
ÁNGEL ALEDO SERRANO (12)
ANTONIO LALUEZA BLANCO (9)
AURA DANIELA SOUTO SOUTO (13)
BERTA CABALLOL OLIVA (14)
BORJA DE MIGUEL CAMPO (9)
BORJA RUIZ MATEOS (4)
CARLOS CORRALES BENÍTEZ (1)
CARLOS FERRE ARACIL (5)
CHAMAIDA PLASENCIA RODRÍGUEZ (1)
CLARA MARCUELLO FONCILLAS (4)
CRISTINA ALMANSA GONZÁLEZ (9)
CRISTINA IGUALADA BLÁZQUEZ (8)
CRISTINA SALAS (15)
DAFNE VILIANI (16)
DAVID BERNAL BELLO (17)
DAVID GRANDE PRADA (18)
DAVID JOSÉ VÁZQUEZ ANDRÉS (19)
DAVID TORRES FERNÁNDEZ (9)
DIANA ZAMBRANO-ENRÍQUEZ (20)
EDUARD MOGAS VIÑALS (21)
EDUARDO FRANCO DÍEZ (5)
ELENA FORTUNY FRAU (22)
ELOY CONDIÑO BRITO (23)
ELOY TABEAYO ÁLVAREZ (1)
ENRIQUE GÓMEZ GÓMEZ (24)
ENRIQUE J. BALBACID DOMINGO (1)
ESTELA LORENZO HERNANDO (9)
EUKENE ROJO ALDANA (16)
EVA ÁLVAREZ ANDRÉS (25)
EZEQUIEL JESÚS PÉREZ SÁNCHEZ (26)
FADI AMMARI SÁNCHEZ-VILLANUEVA (27)
FELISA VÁZQUEZ GÓMEZ (9)
FERNANDO MORA MÍNGUEZ (28)
FRANCISCO ARNALICH MONTIEL (5)
FRANCISCO JAVIER TEIGELL MUÑOZ (9)
GEMMA IBÁÑEZ SANZ (29)
GEMMA MELÉ NINOT (30)
GONZALO RUIZ ENRIQUE DE LARA (20)
HUGO OTAOLA ARCA (17)
IAGO MEILÁN (31)
IGNACIO TORRES NAVARRO (23)
ILDUARA RUT PINTOS PASCUAL (13)
INMACULADA GARCÍA CANO (32)
ÍÑIGO GREDILLA ZUBIRÍA (33)
IRENE ESTEVE RUIZ (34)
IRENE MARCO CLEMENT (1)
IRENE MONJO HENRY (1)
IRENE SÁNCHEZ VADILLO (1)
IRENE VEGANZONES GUANYABENS (35)
IRIS PORCEL LLANEZA (36)
ISAAC MARTÍNEZ LÓPEZ (4)
ISABEL CARDOSO LÓPEZ (37)
ISABEL MARTÍNEZ (38)
IVÁN MUERTE MORENO (39)
JAIME CAMPOS PAVÓN (9)
JAVIER GÓMEZ IRUSTA (13)
JESÚS BALLANO RODRÍGUEZ-SOLÍS (40)
JONATHAN ESTEBAN SÁNCHEZ (37)
JORGE ADEVA ALFONSO (8)
JOSÉ LOUREIRO AMIGO (21)
JOSÉ LUIS CUÑO ROLDÁN (5)
JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ DÍEZ (1)
JOSÉ MARÍA BALIBREA DEL CASTILLO (21)
JOSÉ MARÍA ORTIZ SALVADOR (41)
JUAN ANTONIO MIRALLES DE IMPERIAL (42)
JUAN JOSÉ DELGADO MORALEDA (23)
JUAN JOSÉ SÁNCHEZ FERNÁNDEZ (29)
JUAN MIGUEL ANTÓN SANTOS (43)
JULIA ESCRIG (23)
JULIO SESMA ROMERO (44)
KAZUHIRO TAJIMA POZO (20)
LUCÍA NÚÑEZ (45)
LUIS BUZÓN MARTÍN (8)
LUIS MANUEL MANSO SÁNCHEZ (9)
MANUEL ÁLVAREZ ARDURA (17)
MANUEL CARNERO ALCÁZAR (4)
MANUEL GÓMEZ SERRANO (4)
MAR RAS JIMÉNEZ (29)
MARÍA ANDREA LÓPEZ SALCEDO (4)
MARÍA DE LAS MERCEDES SIGÜENZA SANZ (13)
MARÍA DEL PILAR ANTÓN MARTIN (46)
MARÍA GÓMEZ ROMERO (47)
MARÍA LUISA GANDÍA GONZÁLEZ (1)
MARÍA NIEVA MUÑOZ (29)
MARÍA TERESA RIVES FERREIRO (48)
MARINA GUASCH JIMÉNEZ (49)
MARTA LÓPEZ GARRIDO (50)
MARTÍN CUESTA HERNÁNDEZ (4)
MIGUEL ALSINA CASANOVA (51)
MIRIAM ESTÉBANEZ MUÑOZ (1)
NOELIA TARAMINO PINTADO (9)
ORIOL MOLINA ANDREU (52)
ÓSCAR CABRERA MARANTE (9)
ÓSCAR CANO VALDERRAMA (53)
PABLO BARRIO GIMÉNEZ (14)
PABLO DÁVILA GONZÁLEZ (54)
PABLO SALCES ORTIZ (6)
PABLO SOLÍS MUÑOZ (55)
PALOMA PUYALTO DE PABLO (56)
PATRICIA GONZÁLEZ MUÑOZ (57)
PATRICIA RAMIRO MILLÁN (38)
PAULA GONZÁLEZ URDIALES (10)
PEDRO NARANJO BONILLA (58)
PILAR LUQUE VARELA (18)
RAFAEL MEJUTO (59)
ROBERTO MOLINA ESCUDERO (17)
ROCÍO ÁLVAREZ MARÍN (27)
RUBÉN LOBATO CANO (60)
SALVADOR PIRIS BORREGAS (9)
SARA GALLO SANTACRUZ (9)
SARA PÉREZ RAMÍREZ (8)
SAULO PONCE (50)
SERGI PASCUAL GUARDIA (26)
SERGIO SEVILLA RIBOTA (39)
SILVIA PÉREZ TRIGO (4)
TOMÁS PASCUAL MARTÍNEZ (9)
VANESA C. LOZANO GRANERO (5)
VERÓNICA SANZ SANTIAGO (53)
VICENTE GAJATE GARCÍA (4)
VÍCTOR GÓMEZ MAYORDOMO (4)
VÍCTOR PAREJO CORTÉS (61)
VICTORIA DELÍ ALEGRÍA LANDA (9)
VIRGINIA CARBALLO RUBIO (27)
VIVIANA ARREO DEL VAL (1)

MÉXICO

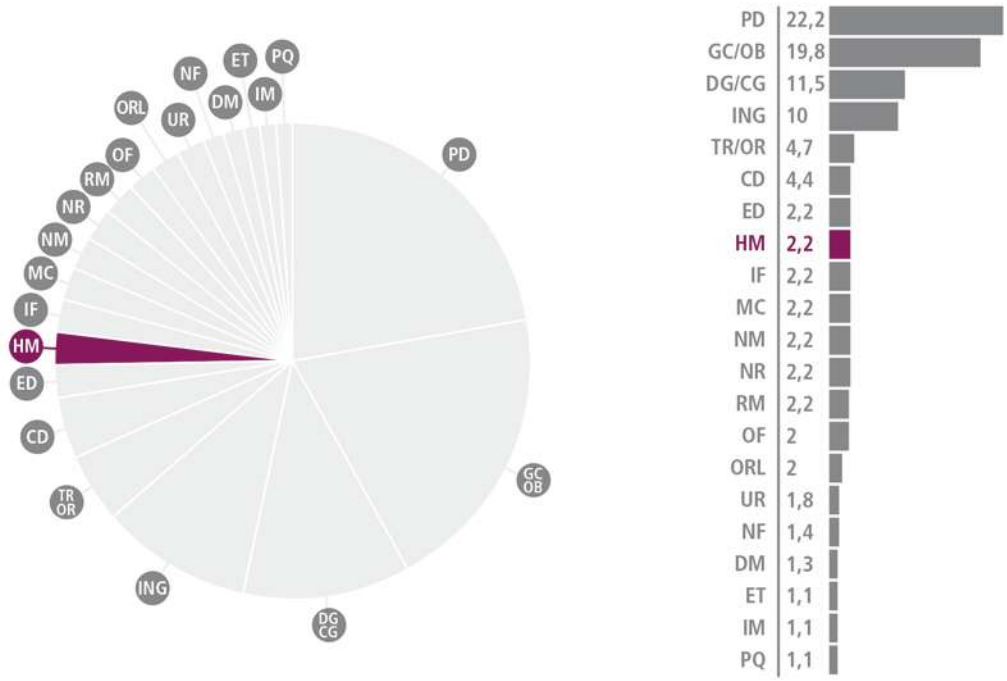
ALBERTO AGUSTÍN PALACIOS GARCÍA (62)
ALBERTO MANUEL GONZÁLEZ CHÁVEZ (63)
ALDO ENRIQUE LARA MARTÍNEZ (64)
BERENICE LÓPEZ GONZÁLEZ (65)
CARLOS NORMAN VELÁZQUEZ GUTIÉRREZ (66)
CLAUDIA NAYELI CRUZ GÓMEZ (67)
DENISE NIZA BENARDETE HARARI (68)
DIEGO MERAZ AVILA (68)
ELIZABETH ANDREA DURÁN PIÑA (69)
ERIKA ADRIANA MARTÍNEZ (64)
JAVIER ALONSO GARCÍA-POZUELO (70)
JESÚS GONZÁLEZ LAUREANI (71)
JORGE LUIS DÍAZ ESPINOZA (72)
JOSÉ DANIEL PAZ GUZMÁN (73)
JOSÉ MIGUEL HINOJOSA AMAYA (74)
JUAN AGUSTÍN TORRES VÁZQUEZ (75)
JUAN CARLOS ZENTENO RUIZ (76)
JUAN MANUEL RUIZ MATA (77)
JUAN PABLO RAMÍREZ HINOJOSA (71)
JUAN MANUEL REBULL ISUSI (78)
KARLA CHIAPAS GASCA (79)
LINDA GUAKIL SAKRUKA (80)
LUISA GERALDINE VILLANUEVA RODRÍGUEZ (68)
MARTHA LUCÍA OSPINA GONZÁLEZ (81)
MIREYA CITLALI PÉREZ GUZMÁN (82)
NALLELY EDUVIGES CHÁVEZ DELGADO (83)
NORMAN VELÁZQUEZ GUTIÉRREZ (62)
OCTAVIO AGUILAR NÁJERA (62)
OMAR ALEJANDRO RANGEL SELVERA (84)
PALOMA GUERRA BLANCO (85)
PAOLA VIDAL ROJO (86)
RICARDO ANTONIO ARCEO OLAIZ (87)
RICARDO EMMANUEL ZARAGOZA CARRILLO (88)
ROBERTO DELANO ALONSO (71)
SANTIAGO ISLAS ESCOTO (89)
SEBASTIÁN A. MACKENZIE MARTÍNEZ (90)
SERGIO IVÁN VALDÉS FERRER (62)
STEPHANY MICHELLE MÁRQUEZ GONZÁLEZ (79)
WALLACE RAFAEL A MUÑOZ CASTAÑEDA (64)

(1) H. U. La Paz. Madrid.
(2) H. U. Infanta Elena. Madrid.
(3) Clínica Universidad de Navarra, Madrid.
(4) H. U. Clínico San Carlos. Madrid.
(5) H. U. Ramón y Cajal. Madrid.
(6) H. U. de Sant Joan d'Alacant. Alicante.
(7) H.U. de Torrejón. Madrid.
(8) H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid.
(9) H. U. 12 de Octubre. Madrid.
(10) H. U. Cruces. Bilbao.
(11) U. of California. San Francisco, EE.UU.
(12) H. Ruber Internacional. Madrid.
(13) H. U. Puerta de Hierro. Madrid.
(14) H. U. Clinic. Barcelona.
(15) H. U. Costa del Sol. Marbella, Málaga.
(16) H. U. de la Princesa. Madrid.
(17) H. U. de Fuenlabrada. Madrid.
(18) H. U. Virgen de la Victoria. Málaga.
(19) H. C. U. Virgen de la Arritxaca. Murcia.
(20) H. U. Fundación Alcorcón. Madrid.
(21) H. U. Vall d'Hebron. Barcelona.
(22) H. U. Son Espases. Palma de Mallorca.
(23) H. U. i Politècnic La Fe. Valencia.
(24) H. U. Reina Sofía. Córdoba.
(25) H. U. Severo Ochoa. Madrid.
(26) Parc de Salut MAR. Barcelona.
(27) H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.
(28) H. U. Infanta Leonor. Madrid.
(29) H. U. de Bellvitge. Barcelona.
(30) H. U. Sagrat Cor. Barcelona.
(31) C. H. U. de A Coruña. A Coruña.
(32) H. Sanitas La Moraleja. Madrid.
(33) H. Quirónsalud. A Coruña.
(34) H. U. Nuestra Señora del Valme. Sevilla.
(35) EAP Banyoles. Girona.
(36) H. U. Central de Asturias. Oviedo.
(37) H. Nuestra Señora de América. Madrid.
(38) H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza.
(39) H. U. de Getafe. Madrid.
(40) H. U. del Henares. Coslada, Madrid.
(41) H. C. U. de Valencia. Valencia.
(42) H. G. U. Reina Sofía. Murcia.
(43) H. U. Infanta Cristina. Madrid.
(44) H. U. G. de Alicante. Alicante.
(45) H. U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
(46) Phoenix Children's Hospital. Phoenix, EE.UU.
(47) H. U. Joan XXIII. Tarragona.
(48) H. Virgen del Camino. Pamplona.
(49) H. de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
(50) H. U. Insular de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria.
(51) H. Sant Joan de Déu. Barcelona.
(52) Mútua Terrassa. Terrassa.
(53) H. U. Rey Juan Carlos. Madrid.
(54) H. de Manacor. Mallorca.
(55) King's College Hospital. Londres, Reino Unido.
(56) H. U. Germans Trias i Pujol. Badalona.
(57) H. U. de Guadalajara. Guadalajara.
(58) H. de Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real.
(59) H. U. Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.
(60) H. U. Virgen de las Nieves. Granada.
(61) C. S. Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.
(62) Inst. Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. CDMX.
(63) H. Español de México. CDMX.
(64) H. Médica Sur. CDMX.
(65) Inst. Nacional de Enfermedades Respiratorias. CDMX.
(66) Adhara Medicina Integral. CDMX.
(67) Servicios de Atención Psiquiátrica de la Secretaria de Salud. CDMX.
(68) H. Ángeles Lomas. CDMX.
(69) H. Gral. de Zona 58 IMSS. Tlalnepantla de Baz.
(70) Dirección académica AMIR Latinoamérica.
(71) H. Gral. Dr. Manuel Gea González. CDMX.
(72) Facultad de Medicina UNAM. CDMX.
(73) H. Gral. de Zona 33 IMSS. Monterrey, Nuevo León.
(74) H. Universitario "Dr. José E. González". Monterrey, Nuevo León.
(75) Centro Universitario de la Costa, U. de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco.
(76) Fundación de Asistencia Privada Conde de Valencia. CDMX.
(77) H. Juárez de México. CDMX.
(78) H. Ángeles Acoxpa. CDMX.
(79) H. Regional Lic. Adolf López Mateos del ISSSTE. CDMX.
(80) Fund. H. Ntra. Sra. de La Luz I.A.P. CDMX.
(81) Coordinación enseñanza pregrado AMIR Colombia.
(82) Centro Médico ABC. CDMX.
(83) H. de Especialidades Centro Médico Siglo XXI Bernardo Sepúlveda. CDMX.
(84) Inst. de Seg. y Serv. Soc. de los Trabajadores del Estado de Nuevo León "ISSSTELEON".
(85) Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.
(86) H. Infantil Privado, Star Médica. CDMX.
(87) H. del Niño y del Adolescente Morelense. Estado de Morelos.
(88) H. Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco.
(89) H. General de México. CDMX.
(90) H. U. San Ignacio. Bogotá.

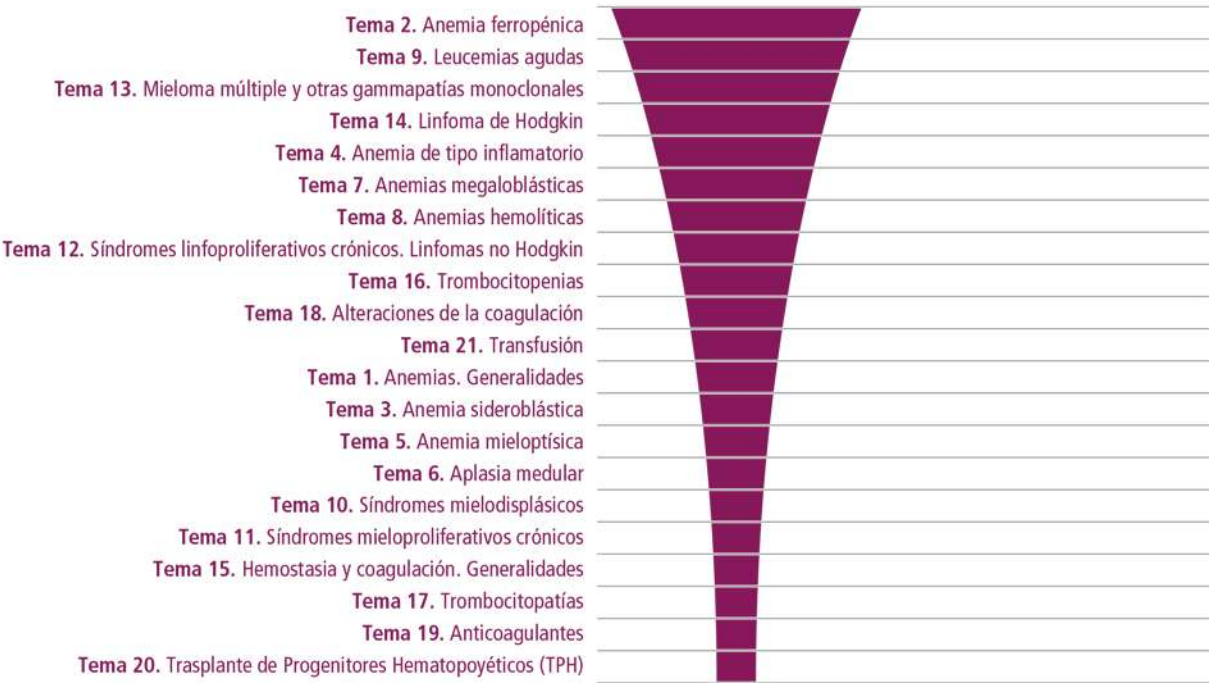
ORIENTACIÓN ENARM

Rendimiento por asignatura (preguntas por página)	**Número medio de preguntas**	**Importancia ENARM** (importancia de la asignatura en el ENARM)
1,4	**10**	**2,2 %**

Importancia de la asignatura dentro del ENARM



Distribución por temas


Tema 2. Anemia ferropénica
Tema 9. Leucemias agudas
Tema 13. Mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales
Tema 14. Linfoma de Hodgkin
Tema 4. Anemia de tipo inflamatorio
Tema 7. Anemias megaloblásticas
Tema 8. Anemias hemolíticas
Tema 12. Síndromes linfoproliferativos crónicos. Linfomas no Hodgkin
Tema 16. Trombocitopenias
Tema 18. Alteraciones de la coagulación
Tema 21. Transfusión
Tema 1. Anemias. Generalidades
Tema 3. Anemia sideroblástica
Tema 5. Anemia mieloptísica
Tema 6. Aplasia medular
Tema 10. Síndromes mielodisplásicos
Tema 11. Síndromes mieloproliferativos crónicos
Tema 15. Hemostasia y coagulación. Generalidades
Tema 17. Trombocitopatías
Tema 19. Anticoagulantes
Tema 20. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)

ÍNDICE

SERIE ROJA **13**
TEMA 1 ANEMIAS. GENERALIDADES. **13**
1.1. Tipos de anemias 14
TEMA 2 ANEMIA FERROPÉNICA **16**
2.1. Metabolismo férrico 16
TEMA 3 ANEMIA SIDEROBLÁSTICA **19**
TEMA 4 ANEMIA DE TIPO INFLAMATORIO **20**
TEMA 5 ANEMIA MIELOPTÍSICA **21**
TEMA 6 APLASIA MEDULAR **22**
TEMA 7 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS **24**
7.1. Características generales 24
7.2. Anemia por déficit de vitamina B_{12} 24
7.3. Anemia por déficit de folato 25
TEMA 8 ANEMIAS HEMOLÍTICAS **27**
8.1. Características generales 27
8.2. Clasificación 27
8.3. Anemias hemolíticas congénitas 28
8.4. Anemias hemolíticas adquiridas 32

SERIE BLANCA **39**
TEMA 9 LEUCEMIAS AGUDAS **39**
TEMA 10 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS **43**
TEMA 11 SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS **46**
11.1. Policitemia vera 46
11.2. Leucemia mieloide crónica (importante) 47
11.3. Trombocitemia esencial 49
11.4. Mielofibrosis idiopática o metaplasia mieloide agnogénica 49
TEMA 12 SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. LINFOMAS NO HODGKIN. **51**
12.1. Leucemia linfática crónica (importante) 53
12.2. Tricoleucemia 54
12.3. Linfoma marginal esplénico 55
12.4. Linfoma folicular 55
12.5. Linfoma de células grandes 56
12.6. Linfoma del Manto 56
12.7. Linfoma de Burkitt 57
12.8. Linfomas gástricos primarios. Linfoma MALT. 57
12.9. Linfoma linfoplasmocitoide. Macroglobulinemia de Waldenström. 58
12.10. Leucemia de linfocitos grandes granulares 58
12.11. Síndrome de Sézary 58
12.12. Linfoma anaplásico de célula grande sistémico 58
12.13. Linfoma angioinmunoblástico 58
12.14. LNH T periféricos sin clasificar 59
12.15. Leucemia-linfoma de células T del adulto 59
TEMA 13 MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES **61**
13.1. Otros síndromes con paraproteínas monoclonales 63
TEMA 14 LINFOMA DE HODGKIN **64**

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN **67**
TEMA 15 GENERALIDADES **67**
15.1. Hemostasia primaria 67
15.2. Hemostasia secundaria 67
15.3. Fibrinólisis 68
15.4. Pruebas básicas para el estudio de la hemostasia 69
TEMA 16 TROMBOCITOPENIAS **70**
16.1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) 71
16.2. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome de Moschcowitz 72
TEMA 17 TROMBOCITOPATÍAS **73**
17.1. Trombocitopatías congénitas 73
17.2. Trombocitopatías adquiridas 73

TEMA 18 ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN 74
18.1. Alteraciones congénitas de la coagulación 74
18.2. Alteraciones adquiridas de la coagulación 75
18.3. Trombofilias 75
18.4. Alteraciones de la coagulación en el embarazo y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa 76
TEMA 19 ANTICOAGULANTES 78
19.1. Heparinas 78
19.2. Anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol 78
19.3. Nuevos anticoagulantes orales 79
TEMA 20 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) 81
TEMA 21 TRANSFUSIÓN 83

VALORES NORMALES EN HEMATOLOGÍA 85

CURIOSIDAD

Las primeras alusiones a la hemofilia datan de hace 1.700 años. Los rabinos fueron los primeros que tuvieron contacto con esta enfermedad. Notaron que los niños varones de algunas familias sangraban mucho cuando se les practicaba la circuncisión. Así, un niño que tuviese hermanos mayores con problemas de sangrado no debía ser circuncidado. No fue hasta el año 1.800 cuando un médico americano llamado John C. Otto hizo su primer estudio sobre familias hemofílicas, descubriendo en el año 1.803 la genética de la hemofilia A.

SERIE ROJA

Tema 1

Anemias. Generalidades.

Concepto

Las anemias son la patología más frecuente de la serie roja y se caracterizan por una disminución de la masa eritrocitaria habitual, que resulta insuficiente para aportar el oxígeno necesario a los tejidos.

Para evaluar una anemia hay que tener en cuenta:

- Historia clínica y exploración física del paciente.
- Biometría hemática.
  - Número de eritrocitos (que puede ser normal).
  - Hemoglobina (Hb).
  - Hematocrito (Hto).
  - Índices reticulocitarios: VCM, HCM,...
  - Determinación de reticulocitos.
- Estudio completo del metabolismo férrico.
- Morfología eritrocitaria (frotis de sangre periférica). Opcional.

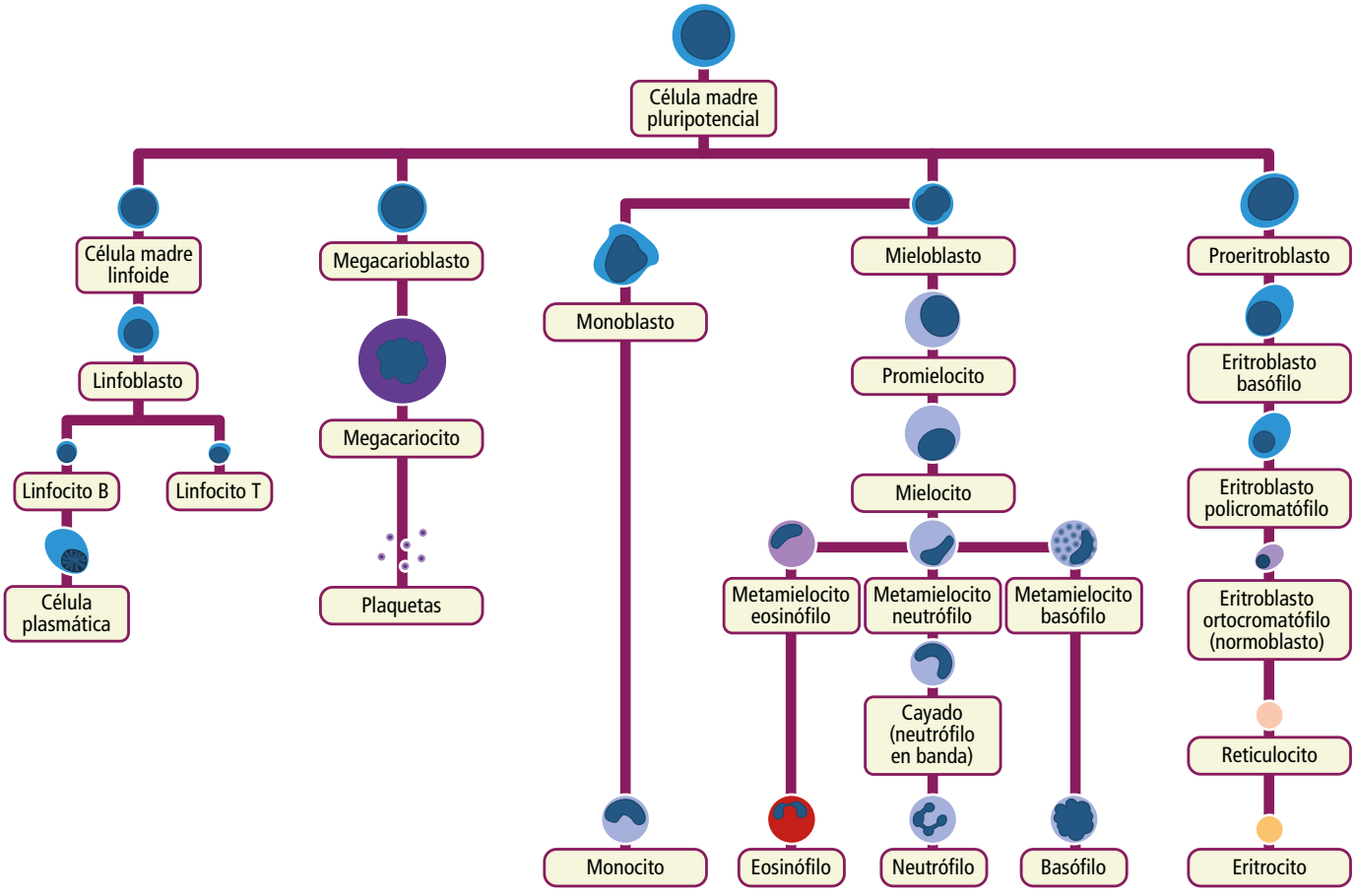


Figura 1. Hematopoyesis.

VALORES NORMALES	
Eritrocitos Varón: 4,5-5 mill/mm³ Mujer: 4-4,5 mill/mm³	
Reticulocitos: 1-2 %	
Hemoglobina Varón: 13-18 g/dl (130-180 g/l) Mujer: 12-16 g/dl	
Hematocrito: 40-50 %	
VCM: 80-100 fl	**CCMH**: 32-36 g/dl
HCM: 28-32 pg	**ADE**: 11,5-14,5 %
- **VCM**: volumen corpuscular medio. - **HCM**: hemoglobina corpuscular media. - **CCMH**: concentración corpuscular media de Hb. - **ADE**: ancho de distribución eritrocitaria. Mide la variación del tamaño de los eritrocitos o anisocitosis.	

Tabla 1. Valores normales en la serie roja.

1.1. Tipos de anemias

Recuerda que...

Existen situaciones en las cuales se presenta aumento en el volumen plasmático, ocasionando un cambio en la relación plasma-masa eritrocitaria. Algunos autores llaman a esta condición Falsa anemia o Anemia dilucional (Hemodilución). Ejemplos en este contexto incluyen: embarazo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoalbuminemia, deportistas de alto rendimiento (pseudoanemia del deportista), esplenomegalia/hiperesplenismo, ortostatismo, etc.

Las anemias se pueden clasificar siguiendo distintos criterios.

A. MICROCÍTICAS (VCM ↓)	A. NORMOCÍTICAS (VCM N)	A. MACROCÍTICAS (VCM ↑)
- A. ferropénica (la más frecuente) - Talasemias - Hemoglobinopatías - A. de tipo inflamatorio - A. sideroblásticas hereditarias - Uremia - Intoxicación por plomo	- A. de tipo inflamatorio (la más frecuente) - A. hemolíticas - Anemia aplásica (la mayoría) - Mixedema - Pérdidas agudas - Invasión medular - Hepatopatía (a veces) - A. sideroblásticas adquiridas	- A. megaloblásticas - Hepatopatía cr. - Alcoholismo - Síndromes mielodisplásicos - Reticulocitosis - Hipotiroidismo - A. sideroblásticas adquiridas - Anemia aplásica - Administración de citostáticos

Tabla 2. Clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios.

Criterio morfológico

Volumen (tamaño)

Se dividen en macrocíticas (VCM >100 fentolitros o micras cúbicas), normocíticas y microcíticas (<80 fl).

Todas las anemias megaloblásticas son macrocíticas pero algunas de las anemias macrocíticas no son megaloblásticas. Las anemias secundarias a hipotiroidismo, hepatopatía crónica, junto con alcoholismo y reticulocitos aumentados son causas de macrocitosis sin megaloblastosis. Además, podemos encontrar una falsa macrocitosis en caso de sangrado agudo o hemólisis porque los reticulocitos son considerados erróneamente por el contador como eritrocitos grandes.

Contenido de hemoglobina (color)

Hipercromas (HCM >32 pg), normocromas e hipocromas (HCM <28 pg).

Criterio etiopatogénico

- **Anemias regenerativas o periféricas** (p. ej., anemias hemolíticas, hemorragias agudas o crónicas).
  Aquellas en las que se produce un aumento de reticulocitos por destrucción aumentada de eritrocitos o pérdidas sanguíneas.
- **Anemias hipo/arregenerativas o centrales** (p. ej., el resto).
  Aquellas con un número normal o disminuido de reticulocitos porque la capacidad regenerativa de la médula ósea está disminuida por:
  - Lesión de células progenitoras pluripotenciales. Anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos.
  - Lesión de células progenitoras comprometidas. Eritroblastopenia.
  - Trastorno en la maduración de precursores eritropoyéticos. Defecto de síntesis de hemoglobina (anemia ferropénica) o del DNA (anemia megaloblásticas).

(Ver tabla 3 en la página siguiente)

Los **reticulocitos** son los precursores más inmediatos de los eritrocitos y suelen representar el 1-2 % del total de eritrocitos en sangre periférica. El recuento de los mismos informa sobre la capacidad de respuesta de la médula ósea a la anemia.

Recuerda que...

Siempre que se interpreta el valor de reticulocitos en un reporte de laboratorio, éste debe ser corregido antes de considerar las cifras indicadas, una fórmula sencilla para la corrección de reticulocitos es:

$$\text{Reticulocitos corregidos} = [\text{reticulocitos (\%)}] \times \left(\frac{\text{Hto (\%)}}{45\ \%}\right)$$

Hto = hematocrito
45 % = representa el hematocrito ideal

ANEMIAS REGENERATIVAS		
PÉRDIDAS	Hemorragia aguda o crónica	
DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS	Corpusculares (anomalías intrínsecas)	- Alteraciones en la membrana - ↓ enzimáticos (enzimopatías) - Alteraciones en la Hb - Hemoglobinuria paroxística nocturna*
	Extracorpusculares (anomalías extrínsecas)	- Anticuerpos (inmunohemolítica) - Mecánicas - Secuestro (hiperesplenismo) - Infecciones: paludismo, clostridium
ANEMIAS ARREGENERATIVAS		
↓ PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS	Alteración de síntesis del eritrocito (MICROCÍTICAS)	- Déficit de hierro (anemia ferropénica) - ↓ porfirinas (anemia sideroblástica) - Alteración de globina (talasemias)
	Alteración de síntesis de DNA	- Déficit de vitamina B_{12} y ácido fólico - Anemias megaloblásticas - Déficit metabolismo de purinas o pirimidinas
	Daño/defecto medular (células madre)	- Agentes físicos, infecc.,…: anemia aplásica - Infiltración tumoral: anemia mieloptísica - Hereditario: anemia de Fanconi
	Déficit de eritropoyetina (EPO)	- Nefropatía - Respuesta a EPO alterada: anemia tipo inflamatorio - ↓ requerimiento de O_2: endocrinopatías

*HPN: predomina el componente hemolítico pero también hay un defecto a nivel de la célula madre (mecanismo mixto).

Tabla 3. Clasificación etiopatogénica de las anemias.

Tema 2

Anemia ferropénica

2.1. Metabolismo férrico

El hierro orgánico está presente en los alimentos de origen animal (hierro contenido en el hemo de la carne roja) y se absorbe rápidamente. El hierro no orgánico, que es el más abundante, sólo puede absorberse de forma reducida (hierro ferroso o Fe^{++}) y su absorción es más lenta.

La absorción digestiva del hierro se produce en el duodeno (principalmente) y en el yeyuno proximal y medio. La presencia de ácido gástrico, citrato y ácido ascórbico favorecen la absorción del hierro y la disminuyen los cereales y fitatos (verduras). La absorción intestinal de hierro en una persona sana debe ser, por lo menos, de 1 mg de hierro elemental al día. En situaciones de estímulo de la eritropoyesis la demanda es mayor.

El hierro se encuentra en el organismo formando parte de la hemoglobina, mioglobina y citocromos (es el llamado hierro "hemínico") o unido a diversas proteínas como la ferritina, hemosiderina, transferrina, etc. (hierro "no hemínico").

El hierro absorbido es transportado por la transferrina en forma férrica (Fe^{+++}) hasta el sistema mononuclear fagocítico y la médula ósea, donde se une al receptor de la transferrina y penetra en la célula. Una vez en el interior, el hierro se une a la protoporfirina IX en las mitocondrias para formar el grupo hem, que se unirá a las cadenas de globina, sintetizadas en el núcleo, para formar la hemoglobina. El hierro que no es utilizado para la síntesis de hemoglobina se almacena en los macrófagos (bazo, hígado) y en los eritroblastos de la médula ósea en forma de ferritina y de hemosiderina. En casos de inflamación crónica se producen múltiples reactantes de fase aguda entre los cuales el más importante es la **hepcidina**, proteína producida en el hígado la cual disminuye la liberación de hierro desde los depósitos.

La biopsia de médula ósea y, en segundo lugar, la ferritina son los mejores parámetros para detectar una ferropenia (depósitos vacíos). La biopsia de M.O., no obstante, no se suele realizar para el diagnóstico de ferropenia por ser una prueba cruenta.

Etiología

El déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia.

- Pérdida excesiva.
  En los países desarrollados la pérdida de pequeñas cantidades de sangre es la causa más frecuente de anemia ferropénica. Las pérdidas por la menstruación son la causa más frecuente en mujeres. En varones y en mujeres no menstruantes las pérdidas digestivas son las más importantes.
  - Hemorroides.
  - Esofagitis.
  - Úlcera péptica.
  - Neoplasias.
  - Parásitos intestinales (Tercer Mundo).
  - Otros.
    AINE, divertículos, hemodonación excesiva, análisis durante hospitalizaciones, autolesiones (síndrome de Lasthénie de Ferjol).
  - En la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna se produce anemia ferropénica por pérdidas de hemosiderina en la orina.
- Aporte insuficiente.
  Es la causa más frecuente en niños en nuestro país, especialmente en menores de 2 años, con un impacto trascendental en el desarrollo de estructuras cerebrales potencialmente irreversible aun después de recibir tratamiento. También es una causa frecuente en adultos mayores de 65 años en los cuales se presenta mala nutrición y una inadecuada salud odontológica que igualmente dificulta y limita el consumo de alimentos.
- Disminución de la absorción.
  - Gastrectomías.
  - Aclorhidria (anemia perniciosa).
  - Síndromes de malabsorción.
    Enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomisio y antigliadina –IgG e IgA–). Se debe sospechar en pacientes que no responden al tratamiento con hierro oral.
  - Infección por *Helicobacter pylori* sin erosión, por disminución de la acidez gástrica.
- Aumento del consumo.
  Niños hasta los 2 años, adolescencia y embarazo.

Recuerda que...

Hay 2 etapas de la vida con mayor requerimiento de hierro y, por lo tanto, mayor riesgo para desarrollar anemia ferropénica: entre los meses 6.º y 18.º de la vida postnatal y la adolescencia.

Clínica

- **Síndrome anémico**.
  Palidez cutaneomucosa, disnea, cefalea, mareo, acúfenos, oligoanuria, anorexia.
- **Síntomas específicos de la ferropenia**.
  Caída del cabello, fragilidad ungueal, glositis con atrofia lingual, estomatitis angular (rágades), ocena (atrofia de la mucosa nasal), gastritis atrófica, síndrome de Plummer-Vinson (ferropenia, glositis y disfagia por presencia de membranas hipofaríngeas y esofágicas), escleras azules (por alteración del colágeno), hepatomegalia,...
- **Infecciones**.
  Poco frecuentes. Se producen por alteración de la capacidad bactericida de los granulocitos por déficit de lactoferrina.
- **En el primer año de vida**.
  Alteraciones del neurodesarrollo.
- **Durante el embarazo**.
  Se asocia a parto pretérmino y/o bajo peso al nacimiento.

Diagnóstico

- **Biometría hemática**.
  - Número de eritrocitos normal o ↓ (en la talasemia su número es normal) con microcitosis e hipocromía.
    La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) está aumentada, indicativo de anisocitosis (en las otras microcitosis –talasemia minor y enfermedades crónicas– suele ser normal). En caso de anemia mixta (ferropénica y megaloblástica) el VCM suele ser normal.
  - Morfología sangre periférica.
    Poiquilocitos (eritrocitos de formas variadas) y dianocitos, si la anemia es importante.

- Reticulocitos normales o ↓.
  Aumentan rápidamente con el tratamiento.
- **Trombocitosis moderada reactiva**.
  La ferropenia es una de las causas más frecuentes de trombocitosis reactiva.

- **Metabolismo del hierro**.
  - Ferritina disminuida (primera alteración de laboratorio que se observa y, de acuerdo a las GPC, es el parámetro de mayor utilidad para el diagnóstico, con un valor de 12 para mujeres en etapa premenopáusica y 20 para hombres y mujeres en menopausia).
  - Sideremia (o hierro sérico) bajo.
  - Transferrina aumentada.
  - Capacidad total de saturación de la transferrina –CTST– aumentada.
  - Índice de saturación de la transferrina –IST– disminuido (<16 %).
  - Receptor soluble de la transferrina muy elevado.
  - Protoporfirina libre: aumentado (aumento relativo porque no puede unirse al hierro y hay más protoporfirina libre).
  - Hemoglobina A2 disminuida.
  - Bilirrubina disminuida (debido al descenso del catabolismo de la Hb).

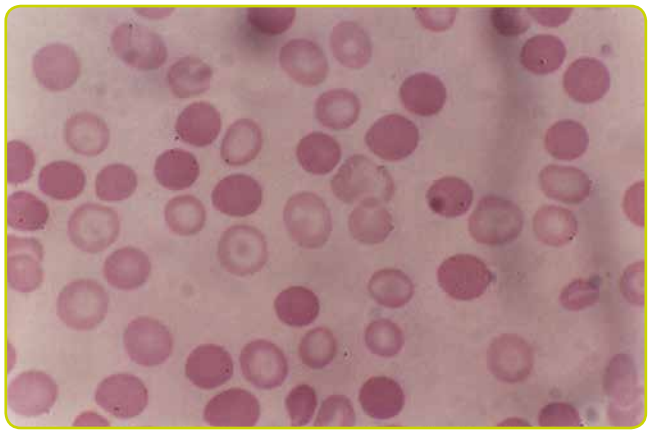


Figura 1. Anemia ferropénica con microcitosis.

Hierro sérico:	50-150 mg/dl
Transferrina:	170-290 mg/dl
CTST:	212-362 mg/dl
IST:	20-50 %
Ferritina:	20-300 ng/ml

Tabla 1. Valores normales del metabolismo del hierro.

- **Médula ósea**.
  Ausencia o descenso de los depósitos de hierro en los macrófagos y en los sideroblastos.

Diagnóstico etiológico

- Mujeres en edad fértil.
  Buscar historia de sangrado ginecológico y exploración ginecológica. Determinación de sangre oculta en heces al menos en dos ocasiones si no existe historia ginecológica clara.
- Varones menores de 40 años.
  Hay que realizar test de sangre oculta en heces en al menos dos ocasiones si no existen datos de sangrado digestivo. Si existiesen datos de sangrado digestivo se realizarán estudios dirigidos (endoscopia, tránsito esofagogastroduodenal o enema opaco; la ferroterapia debe suspenderse 10 días antes de la colonoscopia para una correcta exploración).
- Varones mayores de 40 años o mujeres no menstruantes.
  Hay que descartar sangrado digestivo con sangre oculta en heces y descartar lesiones neoplásicas, sobre todo en colon.

Diagnóstico diferencial

Se debe plantear con otras causas de microcitosis, como la talasemia minor y la anemia asociada a enfermedades crónicas.

	ANEMIA FERROPÉNICA	TALASEMIA MENOR	ANEMIA INFLAMATORIA	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA
VCM	↓	↓↓	N	↓ / N / ↑
ADE (RDW)	↑↑	N	↑	↑↑
HIPOCROMÍA	+++	+	No	Doble población
SIDEREMIA	↓↓	N / ↑	↓	↑↑
IST	<16 %	N	N	N
FERRITINEMIA	↓↓	N / ↑	↑↑	N / ↑

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la microcitosis.

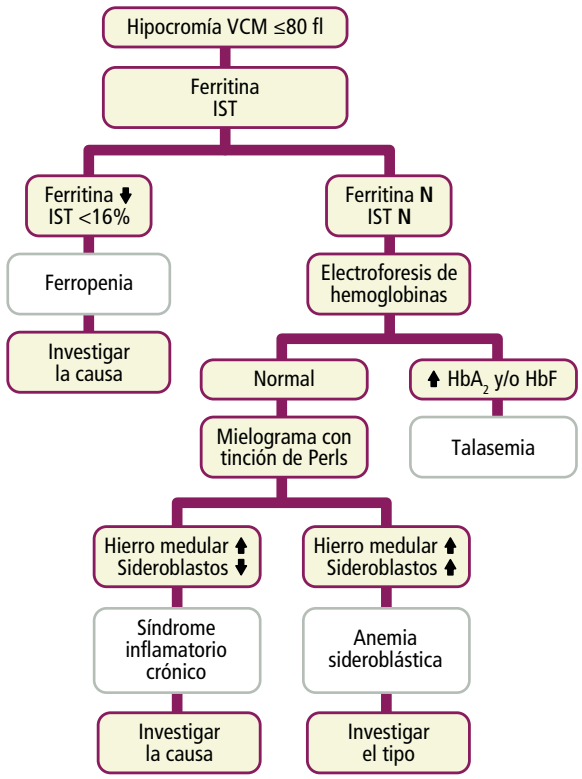


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en las anemias microcíticas.

Prevención primaria

De acuerdo a la GPC deberán realizarse las siguientes medidas de prevención:

- **Niños**.
  La leche materna presenta la máxima fuente de hierro para el recién nacido por lo que la lactancia se debe mantener durante los primeros 6 meses de vida y después ablactación con alimentos ricos en hierro. En los niños la dieta suficiente y balanceada es la principal forma de prevención. **No es necesaria la administración de suplementos de hierro en niños asintomáticos**.
- **Ancianos**.
  Un adecuado aporte, evitar uso innecesario de AINES y visita al odontólogo cada 6 meses.
- **Embarazo**.
  Ofrecer terapia con hierro a partir del 2.º trimestre de embarazo y hasta el 3.er mes postparto.

Tratamiento

Tratamiento etiológico

Es lo más importante porque si no se elimina la causa, la anemia persistirá a pesar del tratamiento.

Hierro oral

En forma de sal ferrosa –Fe ++-, 180 mg/día/en 3 dosis de Fe elemental en adultos y 3-6 mg/kg/día en 1 a 3 dosis en niños, se administrará **hasta la normalización de los depósitos** –ferritina- (durante 3-6 meses), o como es referido en las GPC una vez obtenido el valor normal de hemoglobina y hematocrito debe continuarse con su administración, a igual dosis, durante un tiempo similar al que fue necesario para alcanzar la normalización de la hemoglobina.

A los 7-10 días se observa incremento de los reticulocitos, que es máximo a los 10 días.

Es mejor tomarlo en ayunas porque los alimentos interfieren en su absorción y asociar vitamina C (zumo de naranja), que también mejora la absorción.

Los principales efectos adversos del uso de hierro oral son gastrointestinales, los cuales se presentan hasta en el 10-20 % de los pacientes siendo el más importante la dispepsia seguido de la constipación.

Hierro parenteral (intravenoso)

Se utiliza en caso de intolerancia oral al hierro, malabsorción (procesos inflamatorios del tubo digestivo –Crohn, colitis ulcerosa–, gastritis aguda, úlcera), pérdidas superiores a la absorción o falta de colaboración.

Recuerda que...

- De acuerdo a las recomendaciones de las GPC, el tratamiento se hace **solo** con suplementos de hierro. **No es necesario** adicionar ácido fólico ni vitamina B_{12}.
- Según las recomendaciones de la GPC, las cifras de Hemoglobina no son un parámetro para decidir terapia transfusional. Se transfundirá solo a pacientes con las siguientes indicaciones: inestabilidad hemodinámica, procedimiento quirúrgico de urgencia y Hb menor a 8 mg/dl, y comorbilidad asociada con hipoxia tisular.

Seguimiento del paciente

Las GPC recomiendan que los pacientes que reciben suplemento con hierro deben citarse a la consulta externa 30 días después del inicio del tratamiento con biometría hemática para evaluar respuesta. Si la hemoglobina no aumentó al menos 1 gramo, deberá investigarse mal apego al tratamiento y/o pérdidas gastrointestinales. De no detectarse ninguna de estas causas, deberá referirse al 2.º nivel (Medicina interna o Pediatría. **No requiere referir a Hematología**).

Casos clínicos

Diagnóstico diferencial con anemia inflamatoria: ferritina LAB: ferritina ↓ (1.ª alteración analítica) e IST ↓
Tratamiento: hierro oral hasta normalizar niveles séricos de ferritina

Tema 3

Anemia sideroblástica

Concepto

Alteración de la síntesis del grupo hem con depósito de hierro (por sobrecarga) en el interior de las mitocondrias formando los llamados **sideroblastos en anillo** (eritroblastos con depósito de hierro alrededor del núcleo). Se caracterizan por:

- Eritropoyesis ineficaz (destrucción intramedular de precursores eritropoyéticos).
- Aumento de sideroblastos en anillo en médula ósea.
- Aumento del hierro en los depósitos tisulares.

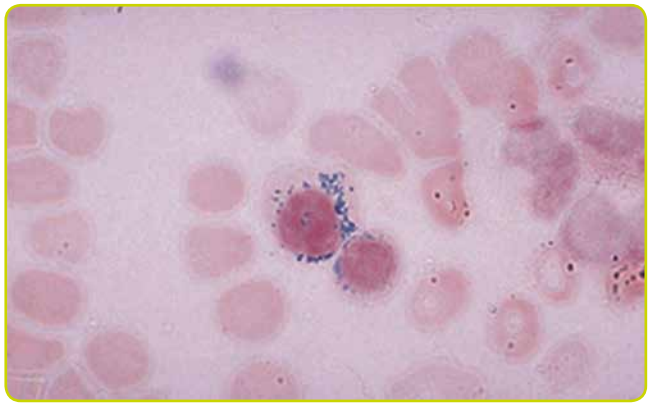


Figura 1. Sideroblasto en anillo.

Etiología

- **Hereditaria**.
  Excepcionales. En general ligadas al cromosoma X.
- **Adquiridas**.
  Las más frecuentes.
  - Primarias.
    Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (también llamada anemia sideroblástica), subtipo de síndrome mielodisplásico, es las más frecuente y a la que se refieren generalmente en el examen.
  - Secundarias.
    Químicos (**plomo**, alcohol), fármacos (isoniacida, piracinamida, cloranfenicol), déficit de cobre… En estos casos aparecen típicamente sideroblastos anillados, con o sin anemia acompañante.

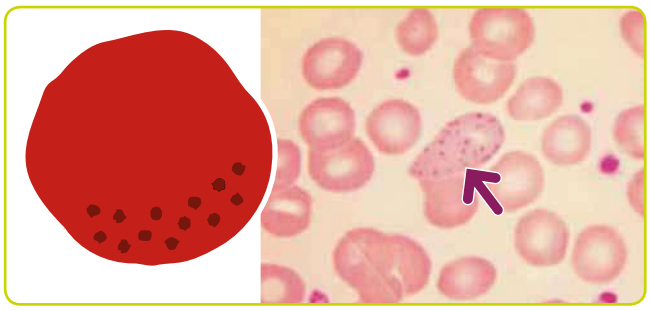


Figura 2. Punteado basófilo en la intoxicación por plomo.

Clínica

- Síndrome anémico (desde moderado a grave).
- Depósito de hierro en tejidos o hemosiderosis.
  Puede producir diabetes, insuficiencia cardiaca, hepatopatía.
- Hepatoesplenomegalia (no siempre presente).

Diagnóstico

- **Biometría hemática**.
  Anemia microcítica en el caso de las anemias sideroblásticas hereditarias y anemias sideroblásticas adquiridas secundarias a saturnismo (intoxicación por plomo); las anemias sideroblásticas adquiridas primarias pueden ser macro o normocíticas.
- **Metabolismo férrico**.
  Hierro, saturación de la transferrina y ferritina aumentados.
- **Eritropoyesis ineficaz**.
  Discreto ↑ de bilirrubina y LDH, ↓ haptoglobina.
- **Médula ósea**.
  Aumento de sideroblastos (sobre todo en anillo) y también del hierro macrofágico.

Tratamiento

- Si **anemia**:
  Vitamina B_6 (piridoxina) asociada o no a ácido fólico (por ↑ de consumo por la hiperplasia de la serie roja), transfusiones (en anemias graves que no responden a piridoxina).
- Si **hemosiderosis establecida**:
  Quelantes del hierro (desferroxamina) o flebotomías.
- **Opción curativa** (existen pocos casos):
  Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Tema 4

Anemia de tipo inflamatorio

Concepto

Es la segunda causa más frecuente de anemia (recuerda que la primera es la ferropénica) y la más frecuente en pacientes hospitalizados.

Suele acompañar a enfermedades crónicas como:

- Infecciones (de, al menos, un mes de duración).
- Enfermedades inflamatorias (AR, LES, sarcoidosis,...).
- Neoplasias: son anemias multifactoriales, por déficit nutricional, citostáticos, infiltración, hemorragia,...
- Lesiones tisulares (quemaduras, úlceras cutáneas, grandes fracturas,...).

También se incluye la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, por déficit de producción de eritropoyetina, a endocrinopatías y a hepatopatías (en las preguntas de casos clínicos te aparecerán algunas de estas enfermedades).

Casos clínicos

Segunda causa más frecuente de anemia
Hierro ↓, ferritina N/↑ y IST N/↓
Tratamiento: de la enfermedad de base

Etiopatogenia

- **Bloqueo del hierro**.
  Defecto de paso del hierro almacenado en los macrófagos al eritrocito en desarrollo por un complejo mecanismo mediado por múltiples citocinas (IL-1, IL-6, IL-10, IFN gama, TNF alfa) con lo que se produce una eritropoyesis deficitaria de hierro.
- **Eritropoyesis disminuida** por la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) o de otros factores (andrógenos, hormonas tiroideas, factor de necrosis tumoral, interferón,...), o bien, por alteración de la respuesta a los mismos.
- **Acortamiento de la vida media** del eritrocito por aumento de la actividad eritrofagocitaria.
- Recientemente se ha implicado en la patogenia a la proteína **Hepcidina**, que puede ser considerada la hormona reguladora del metabolismo del hierro. Su efecto es negativo sobre la absorción del hierro a nivel intestinal (por lo que produciría descenso de los niveles séricos de Fe) e impide la liberación del hierro desde los macrófagos a los precursores eritroides (acúmulo de Fe en depósitos con ferritina alta). Se estimula su producción en procesos inflamatorios, lo que explica las alteraciones férricas detectadas en la anemia de trastornos crónicos.

Clínica

Es la de la enfermedad de base junto con un síndrome anémico.

Diagnóstico

- **Biometría hemática** y **morfología** de sangre periférica.
  Normocítica-normocrómica siendo la causa más frecuente.
  A veces, microcítica e hipocroma.
- **Eritropoyetina**.
  Aumentada, pero no lo esperable para el grado de anemia.
- **Metabolismo férrico**.
  - Ferritina normal o ↑ (≠ ferropénica).
  - Hierro ↓, porque es captado por la lactoferrina
  - Transferrina normal o ↓ (≠ ferropénica) e índice saturación de transferrina N o ↓.
  - Receptor soluble de la transferrina normal o ↓ (≠ ferropénica).
- **Aspirado de médula ósea**.
  Prueba clave para diferenciar de la anemia ferropénica. Muestra aumento del depósito de hierro (tinción de Perls) en macrófagos y disminución de sideroblastos.
  El aspirado de médula ósea no se suele realizar como prueba diagnóstica de esta anemia pero se hará en caso de duda. Los depósitos de hierro de la médula ósea nos distinguen anemia ferropénica (depósitos disminuidos) de la anemia de tipo inflamatorio (aumentados).

Tratamiento

Tratamiento del trastorno subyacente (no existe un tratamiento específico). No hay que administrar hierro porque el problema está en su utilización.

Tema 5

Anemia mieloptísica

Concepto

Es una anemia secundaria a la ocupación de la médula ósea (MO) por un proceso patológico que desplaza las células inmaduras a sangre periférica (reacción leucoeritroblástica). Se caracteriza por:

- Anemia normocítica-normocroma con células en lágrima o **dacriocitos**.
- **Reacción leucoeritroblástica**.
  Aparición de formas inmaduras (mielocitos, metamielocitos, cayados, plaquetas gigantes) en sangre periférica. Esta reacción también puede ocurrir en caso de hemorragias agudas, hemólisis intensa, recuperación de la médula ósea tras supresión severa o hipoxemia brusca.

Etiología

- Neoplasias.
  - **Micrometástasis** de carcinoma **en médula ósea**.
    Lo más frecuente.
  - Metástasis de neoplasias hematológicas en MO.
    Linfomas, leucemias,...
- Mielofibrosis primaria o secundaria.
- Enfermedades inflamatorias.
  Vasculitis, granulomatosis,...
- Alteraciones metabólicas.
  Osteopetrosis, enfermedades de almacenamiento,...

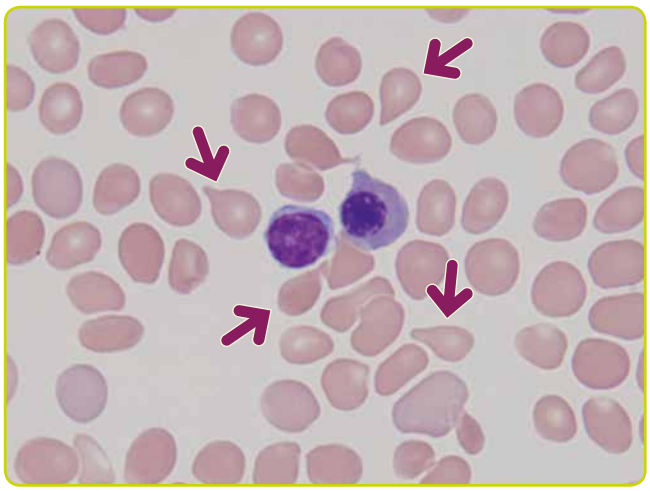


Figura 1. Dacriocito en la anemia mieloptísica.

Tema 6

Aplasia medular

Concepto

La aplasia medular es una insuficiencia medular cuantitativa, es decir, por gran disminución o desaparición de las células hematopoyéticas, sin evidencia de infiltración neoplásica ni de síndrome mieloproliferativo. Puede afectar a toda la hemopoyesis (insuficiencia medular global) o a una sola línea celular (insuficiencia medular selectiva).

Etiología

1. Aplasias adquiridas

- **Idiopáticas**.
  Lo más frecuente (hasta el 50-70 %).
- **Secundarias a**:
  - Radiaciones ionizantes.
  - Agentes químicos.
    Benceno y derivados, insecticidas (DDT),...
  - Fármacos.
    Agentes alquilantes (busulfan) y otros quimioterápicos, indometacina, sales de oro, cloranfenicol, antitiroideos.
  - Infecciones.
    VIH, VHB, VHC, VEB, CMV, VHH6, parvovirus B19 (crisis aplásicas en enfermos con anemias hemolíticas crónicas).
  - Tumores.
    Timoma (en más del 50 % de aplasias puras de la serie roja).
  - Enfermedades autoinmunes.
    Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.
  - Gestación.
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna.

2. Aplasias congénitas

- **Anemia de Fanconi**.
  Es la aplasia medular congénita más frecuente y se suele manifestar a los 5-10 años. Su transmisión genética es autosómica recesiva. Existe un defecto en la reparación del DNA y una mayor sensibilidad a los radicales de oxígeno. Se caracteriza por:
  - Citopenias.
    Pueden afectar a una, dos o tres series. Siendo la trombocitopenia la primera alteración.
  - Malformaciones.
    Baja estatura, pulgares anormales, manchas cutáneas "café con leche", microcefalia, alteraciones renales, oculares, auditivas, retraso del desarrollo. En un 10 % no se aprecian estas anomalías.
  - Mayor susceptibilidad a neoplasias (leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos o tumores sólidos).
  - El trasplante de médula ósea con HLA-idéntico emparentado proporciona un 80 % de supervivencia.

  Por recomendación de la GPC todo paciente pediátrico con pancitopenia y síndrome de falla medular deberá ser referido al hematólogo pediátrico.

Recuerda que...

El fenotipo pediátrico de Anemia de Fanconi (presente en el 75 % de los casos) en asociación con pancitopenia te orientará al diagnóstico de esta entidad en el ENARM.

- **Disqueratosis congénita**.
  Ligada al cromosoma X, asocia alteraciones cutáneas.
- **Aplasias selectivas congénitas**.
  - **Síndrome de Blackfan-Diamond o eritoblastopenia congénita**.
    Aplasia selectiva de la serie roja y anomalías faciales, esqueléticas y enanismo.
  - **Síndrome de Schwachman**.
    Neutropenia que asocia insuficiencia pancreática exocrina y displasia metafisaria.
  - **Trombocitopenia amegacariocítica congénita o TAR (trombopenia en ausencia de radio)**.

(Ver tabla 1)

		CONGÉNITAS O CONSTITUCIONALES	ADQUIRIDAS
INSUFICIENCIAS MEDULARES SELECTIVAS	SERIE ROJA (ERITROBLASTOPENIAS)	Síndrome de Blackfan-Diamond	Aplasia pura de la serie roja Etiología: timoma o parvovirus B19
	SERIE BLANCA (NEUTROPENIAS)	Síndrome de Kostman (agranulocitosis congénita) Disgenesia reticular Síndrome de Schwachman-Diamond	Idiopática Secundaria (fármacos)
	TROMBOCITOPENIAS	Trombopenia con ausencia de radio (síndrome TAR)	Idiopática Secundaria (fármacos, tóxicos)
INSUFICIENCIAS MEDULARES GLOBALES		Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita	Idiopática Secundaria

Tabla 1. Clasificación etiológica de la aplasia.

Clínica

Inespecífica.

- Anemia.
- Infecciones (neumonías, sepsis,...).
- Hemorragias mucocutáneas.
- Ausencia de adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia (a diferencia de las pancitopenias de origen periférico).

Diagnóstico

- **Biometría hemática y frotis sangre periférica (SP)**. **Pancitopenia** (anemia normocítica-normocrómica, neutropenia, trombopenia), ↓↓ reticulocitos en sangre.
- **Biopsia de médula ósea (MO)**. Hipocelular con pérdida del tejido hematopoyético y sustitución por grasa. Sirve para el diagnóstico definitivo y para el diagnóstico diferencial con otras entidades. No es útil realizar aspirado de médula ósea sino que debe hacerse biopsia (el aspirado es "seco").

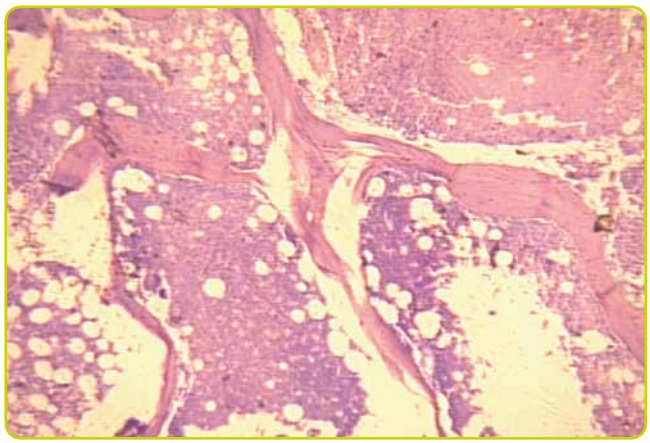


Figura 1. Biopsia de médula ósea normocelular.

Criterios de aplasia medular grave:

Existencia de <25-30 % de celularidad hematopoyética normal en MO más al menos dos de los siguientes criterios:

- Neutrófilos <500/mm3.
- Plaquetas <20000/mm3.
- Reticulocitos <1 %.

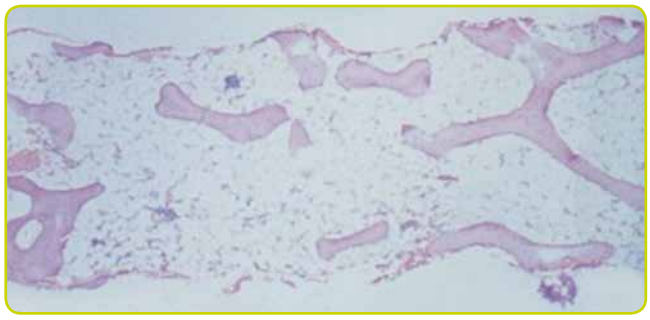


Figura 2. Biospia de aplasia medular.

Tratamiento

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante emparentado en caso de aplasia severa. Indicado en pacientes <45 años con donante compatible. Curación del 80 %.
- Inmunosupresores. Indicado en pacientes >45 años, o en jóvenes sin donante compatible. **Globulina antilinfocítica/antitimocítica** (ALG/ATG), **ciclosporina A, corticoides**, andrógenos,...
- Tratamiento de soporte (sobre todo en pacientes de edad avanzada). Transfusiones de eritrocitos y plaquetas, profilaxis de infecciones (factores de crecimiento como G-CSF).

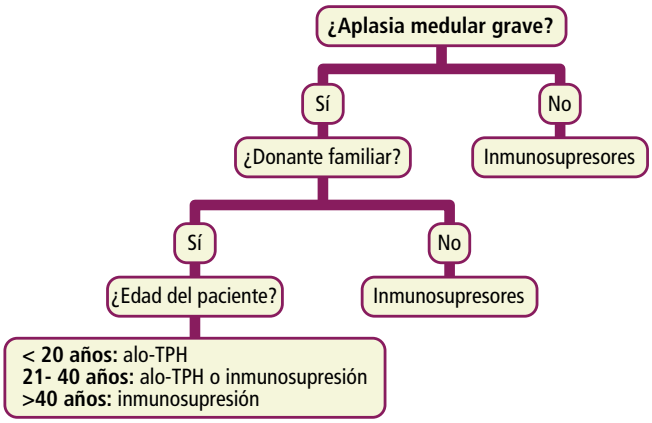


Figura 3. Tratamiento de la aplasia medular grave.

Recuerda que...

En la aplasia de médula ósea:
No hay esplenomegalia
No hay fibrosis en médula ósea
Dg por biopsia de MO (el aspirado no sirve porque sale "seco").

Tema 7

Anemias megaloblásticas

7.1. Características generales

Las anemias megaloblásticas se producen como consecuencia del defecto en la síntesis de DNA de los eritroblastos por déficit de vitamina B_{12}, de folato o por interferencia en su metabolismo. Estos déficits producen un enlentecimiento de la división celular de los precursores hematopoyéticos sin alterarse el desarrollo citoplasmático, por lo que las células son grandes (megaloblastosis).

El **mecanismo etiopatológico** de estas anemias es doble:

- Eritropoyesis ineficaz.
  Es el mecanismo principal de la anemia. Obedece al aborto intramedular (destrucción celular) de los precursores eritroides alterados, que desaparecen antes de madurar.
- Hemólisis periférica.
  Se produce la destrucción de los eritrocitos que han conseguido madurar y salir a sangre periférica pero que presentan alteraciones morfológicas y metabólicas que limitan su viabilidad.

Las características en sangre periférica y médula ósea de estas anemias son:

- **Sangre periférica** (no necesarias para el diagnóstico).
  - Macrocitosis (↑ **VCM** y normal o ↑ HCM) con forma ovalada (**macroovalocitos**), **neutrófilos hipersegmentados** (desaparecen tras el tratamiento), reticulocitos normales o disminuidos.
  - Aumento de bilirrubina, LDH (se correlaciona con el grado de anemia), hierro y ferritina debido al aborto intramedular.
  - Puede haber una pancitopenia por trastorno de los precursores de otras líneas celulares (hacer diagnóstico diferencial con la aplasia medular).

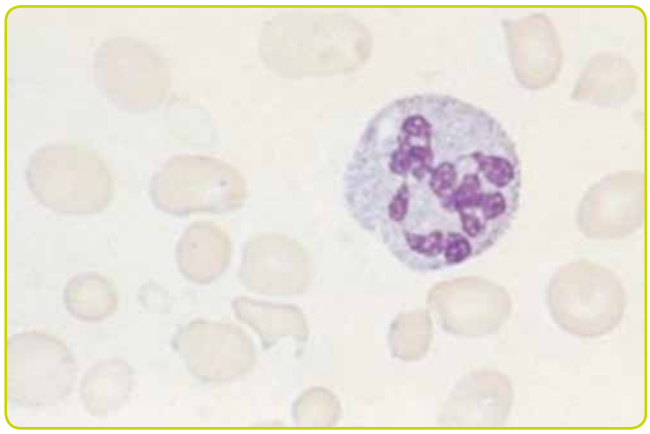


Figura 1. Frotis de sangre periférica en la anemia megaloblástica: macroovalocitos y neutrófilo hipersegmentado.

- **Médula ósea**.
  Hipercelular con aumento de la serie eritroide y mieloide por el retardo de la división celular. Depósitos de hierro aumentados por la eritropoyesis ineficaz.

7.2. Anemia por déficit de vitamina B_{12}

Metabolismo de la vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} (cobalamina) de las proteínas de los alimentos (carne, pescado, huevos,...) es liberada por acción de los jugos gástricos. Una vez libre, se une al factor intrínseco que es sintetizado por las células parietales gástricas y que va a transportarla hasta el íleon terminal, donde se produce la absorción de la vitamina en presencia de calcio y de pH alcalino. Se almacena en el hígado (las reservas se agotan a los 3 o 6 años si cesa el aporte).

En sangre, la vitamina B_{12} circula unida a dos tipos de proteínas:

- Cobalofilinas (transcobalamina I y III).
  Sintetizadas en los neutrófilos, se encargan de fijar la mayor parte de la vitamina B_{12} circulante debido a su vida media larga pero no la transportan.
- Transcobalamina II.
  Sintetizada por células del hígado y macrófagos, tiene una vida media menor y transporta la mayor parte de la vitamina absorbida de novo al hígado y a la médula ósea.

Casos clínicos

VCM ↑, pancitopenia
Alteración absorción (p. ej., gastrectomizado)
Bilirrubina ↑, LDH ↑ con Coombs negativo
Sangre periférica: neutrófilos hipersegmentados

Etiología

- Déficit alimenticio.
  Dietas vegetarianas estrictas.
- Aumento de necesidades.
  Embarazo, hipertiroidismo, neoplasias,...
- Alteraciones de la absorción (las más frecuentes).
  - Déficit de factor intrínseco.
    Anemia perniciosa (es la más frecuente), gastrectomía total o parcial.
  - Malabsorción intestinal.
    Resección ileal, enfermedad de Crohn, esteatorrea.
  - Enfermedad de Immerslund-Gräsbeck (déficit congénito de receptores ileales para el factor intrínseco).
  - Infestación por bacterias (*H. pylori*) o parásitos (botriocéfalo –*Diphyllobothrium latum*–).
  - Fármacos.
    Inhibidores de la bomba de protones, neomicina, colchicina, colestiramina, anticonceptivos, metotrexato, trimetroprim,...
  - Alcohol.
  - Insuficiencia pancreática exocrina.
- Alteración de la utilización.
  Inactivación por el óxido nitroso de la anestesia.

Clínica

La médula ósea y el sistema nervioso compiten por la escasa vitamina que hay, por lo que nos podemos encontrar trastornos neurológicos graves con anemia leve.

- **Hematológicas**.
  Anemia, pancitopenia (si larga evolución).
- **Digestivas** (cambios megaloblásticos en las células de las mucosas).
  Glositis atrófica de Hunter (inflamación de la mucosa lingual, depapilación y sensibilidad dolorosa), malabsorción.
- **Neurológicas** (por trastorno de la mielinización en la que interviene la vitamina).
  - **Polineuropatías**.
    Lo más frecuente.
  - **Degeneración combinada subaguda medular** (la más característica).
    Cursa como un síndrome medular posterolateral (clínica de afectación de primera motoneurona junto con alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva).
  - Demencia reversible.
    Puede aparecer en fases avanzadas (descartar siempre déficit de vitamina B_{12} en personas con demencia).

Diagnóstico

1. Determinación de **vitamina B_{12} sérica**, aunque los niveles pueden ser normales.
   Niveles normales: 200-1200 pg/ml.
2. Aumento de **ácido metilmalónico y homocisteína** en plasma.

El test de Schilling ya no se utiliza en el diagnóstico de la anemia por déficit de B_{12}. Consiste en administrar B_{12} por vía oral y cuantificar su eliminación urinaria para diagnosticar la causa del déficit:

- Eliminación B_{12} normal.
  Déficit alimenticio.
- Eliminación B_{12} baja.
  Déficit de absorción.

Si existe déficit de absorción se administra B_{12} + factor intrínseco. Si la eliminación urinaria se normaliza indica anemia perniciosa; si sigue baja se deberá a otras causas: alteraciones ileales, sobrecrecimiento bacteriano o insuficiencia pancreática.

Tratamiento

- De la enfermedad de base.
- Vitamina B_{12} (intramuscular).
  Se observa un aumento de reticulocitos en 3-5 días y la hemoglobina se suele normalizar en 4-6 semanas. La vitamina B_{12} no suele pautarse por vía oral porque lo más frecuente es que la causa del déficit sea la alteración de la absorción de la misma.

Anemia perniciosa o enfermedad de Addison-Biermer

Concepto

Causa más frecuente de déficit de vitamina B_{12} en la práctica clínica. Se relaciona con una gastritis atrófica de origen autoinmune que produce un déficit de factor intrínseco que da lugar a una ausencia de absorción de la vitamina.

Epidemiología

Adultos, >60 años y de razas nórdicas. Puede asociarse a enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroideas.

Patogenia

Producción de **autoanticuerpos** contra las células parietales (los más frecuentes dan lugar a una gastritis atrófica y aclorhidria) y contra el factor intrínseco (los más específicos producen un déficit de absorción de vitamina B_{12}). La gastritis atrófica puede llegar a producir una anemia ferropénica.

Clínica

Síndrome anémico (lento y larvado), clínica neurológica (degeneración combinada subaguda de la médula) y glositis.

Diagnóstico

- Megaloblastosis en la médula ósea.
  Normalmente no se suele realizar un aspirado de médula ósea para el diagnóstico pero, en caso de hacerlo, hay que realizarlo antes de la prueba de Schilling.
- Nivel sérico de B_{12} ↓ (con ácido fólico normal).
- Prueba de Schilling (patrón típico).
  Absorción disminuida de B_{12} que se corrige al añadir factor intrínseco.
- Mediante el test de Schilling podemos diferenciar entre anemia por malabsorción a nivel del íleon o por ausencia de factor intrínseco (FI).
  Algunos autores aceptan el diagnóstico de anemia perniciosa sin necesidad de prueba de Schilling si se demuestra la positividad de los anticuerpos anticélulas parietales (en el 80 % de pacientes) y/o antifactor intrínseco (60 %).

Tratamiento

Vitamina B_{12} intramuscular, con independencia del grado de anemia. Las alteraciones neurológicas mejoran con posibilidad de secuelas y la gastritis atrófica no revierte a pesar del tratamiento. El tratamiento se debe realizar de por vida. Es aconsejable asociar ácido fólico al inicio del tratamiento.

Evolución

La anemia perniciosa se considera una lesión preneoplásica (aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico), por lo que se debe realizar una vigilancia periódica de la mucosa gástrica (gastroscopia anual o bianual).

7.3. Anemia por déficit de folato

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica.

Metabolismo del ácido fólico

El ácido fólico se obtiene a partir de vegetales, animales (hígado, riñones) y frutos secos. Se absorbe en el duodeno y, principalmente, en el yeyuno. El ácido fólico o folato (forma inactiva) se activa en el interior de la célula intestinal gracias a la acción de las enzimas folato reductasas, transformándose en ácido folínico o tetrahidrofólico (forma activa), que pasa a la circulación. Se almacena en el hígado (reservas durante 3 o 4 meses si cesa el aporte –por eso es más frecuente que el déficit de B_{12}–) y en los eritroblastos.

Etiología

- Disminución del aporte.
  Dieta inadecuada, **alcoholismo** (causa más frecuente de macrocitosis en nuestro medio, con/sin anemia),...
- Aumento de necesidades.
  Embarazo (sobre todo en el 3.er trimestre) y enfermedades con recambio celular excesivo: psoriasis (enfermedad cutánea exfoliativa), anemias hemolíticas crónicas (hipereritropoyesis), hipertiroidismo, neoplasias,...
- Malabsorción.
  Enteropatías (esteatorrea, neoplasias), fármacos (anticonvulsivantes, barbitúricos, anticonceptivos),...
- Alteraciones metabólicas.
  Inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (metotrexato, cotrimoxazol,...), antagonistas de las purinas y pirimidinas (6-mercaptopurina,..).
- Aumento de las pérdidas.
  Hepatopatía crónica, hemodiálisis, enteropatía pierde proteínas,...

Clínica

Clínica similar al déficit de vitamina B_{12} pero generalmente sin manifestaciones **neurológicas**.

Recuerda que...

Folato intraeritrocitario: 150-700 ng/ml
Folato sérico: 6-20 ng/ml

Diagnóstico

- Megaloblastosis (mediante aspirado de MO).
  Normalmente no se suele realizar un aspirado de médula ósea.
- ↓ folato intraeritrocitario (<100 ng/ml) ± ↓ folato sérico (<3 ng/ml).
  El ácido fólico sérico está influido por las fluctuaciones diarias de la dieta. El folato intraeritrocitario es un indicador real de los depósitos celulares de folato porque no atraviesa la membrana eritrocitaria.
- Aumento de homocisteína plasmática.

Tratamiento

- **Ácido fólico** v.o.
  1 mg/día (aunque se dan 5 mg/d, que es lo que contienen los comprimidos).
- Si **malabsorción**:
  Dar ácido fólico oral y, si no hay respuesta, dar ácido folínico parenteral (que es la forma activa, 1 mg/d).
- Si ingesta de fármacos que alteran las enzimas folato reductasas:
  Dar ácido folínico oral o parenteral. Se administra ácido fólico de forma profiláctica a embarazadas, prematuros y enfermos con anemias hemolíticas crónicas (situaciones con hiperconsumo de ácido fólico que puede producir una crisis megaloblástica).

Recuerda que...

Entre las anemias carenciales, la más frecuente es la anemia ferropénica, seguida en segundo lugar por la deficiencia de folatos y, por último, la deficiencia de vitamina B_{12}, cuya causa más frecuente es la anemia perniciosa.

	DÉFICIT DE VITAMINA B_{12}	DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO
FUENTE	Carne, pescado, huevo	Vegetales, frutos secos
RESERVAS	3-6 años	3-4 meses (déficit más frecuente)
ABSORCIÓN	Íleon. Necesita de: - Factor intrínseco y acidez gástrica - Enzimas pancreáticas	Duodeno y yeyuno
CAUSA MÁS FRECUENTE	Anemia perniciosa	Alcoholismo
CLÍNICA EXTRAHEMATOLÓGICA	Digestiva: - Glositis atrófica - Malabsorción Neurológica: - Polineuropatía - Degeneración combinada subaguda medular - Demencia reversible	Puede dar clínica digestiva pero no neurológica
NIVELES SÉRICOS	↓ o normales (200-1200 pg/mL)	↓ o normales (6-20 ng/mL)
HOMOCISTEÍNA	↑	↑
ÁCIDO METILMALÓNICO	↑	-
DIAGNÓSTICO	Test Schilling Anticuerpos: - Anti-célula parietal (más S) - Anti-factor intrínseco (más E)	↓ Folato intraeritrocitario
TRATAMIENTO	Vitamina B_{12} i.m. + ácido fólico v.o.	Ácido fólico v.o.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre la anemia por déficit de vitamina B_{12} y la anemia por déficit de ácido fólico.

Tema 8

Anemias hemolíticas

8.1. Características generales

El término de anemias hemolíticas agrupa a un conjunto de trastornos en los que se produce una destrucción acelerada de los eritrocitos, con disminución de su supervivencia (<120 días). Como mecanismo compensatorio para garantizar el adecuado transporte de oxígeno a los tejidos se produce un aumento de la eritropoyesis. Este aumento puede ser de hasta ocho veces el nivel basal, de modo que puede haber una hemólisis importante sin que llegue a haber una anemia (estado hemolítico compensado). Si el nivel de destrucción es mayor que la capacidad de la médula ósea para regenerar, aparecerá una anemia.

Los pacientes con estados hemolíticos compensados crónicos pueden desarrollar una anemia severa si se produce:

- Una infección por **parvovirus B_{19}** (crisis aplásica o de eritroblastopenia aguda). Se manifestará con reticulopenia y aplasia de médula ósea para precursores eritroides.
  La más frecuente de las tres.
- Un aumento brusco de la destrucción de eritrocitos en el bazo por estimulación del sistema mononuclear fagocítico por infecciones,... (crisis hemolítica).
- Un agotamiento de las reservas de folato secundario al aumento de la eritropoyesis (crisis megaloblástica).

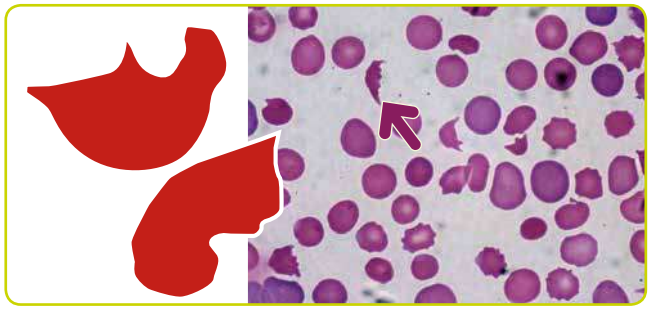


Figura 1. Esquitocitos en la anemia traumática.

Los signos biológicos de hemólisis son:

- **Aumento de la destrucción celular**.
  - Aumento de bilirrubina indirecta y LDH.
  - Descenso de haptoglobina.
  - Si la hemólisis es intravascular:
    Hemoglobinuria, hemosiderinuria.
  - Si la hemólisis es extravascular:
    Esplenomegalia, ictericia, litiasis biliar.
  - Si la hemólisis es crónica:
    ↓ Folato sérico por hiperconsumo.
- **Aumento de la eritropoyesis**:
  - ↑ reticulocitos (= hemorragias).
  - Frotis de SP.
    Macrocitosis, policromasia, poiquilocitosis, leucocitosis, trombocitosis.
  - Hiperplasia de la serie roja en médula ósea (= hemorragias).

8.2. Clasificación

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS	Alt. membrana	**Esferocitosis hereditaria**: colelitiasis, ↑ CCMH Eliptocitosis hereditaria Trastornos de la permeabilidad
	Enzimopatías	**Déficit de G6P-DH**: favismo (alto poder oxidante) Déficit de piruvato-kinasa Trastornos del metabolismo de los nucleótidos
	Alt. hemoglobina	↓ síntesis cadenas: **Talasemias** (n.º eritrocitos: normal)
		Cadenas defectuosas: **anemia de células falciformes**
ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS	Extracorpusculares	Factores extrínsecos: Hiperesplenismo Anticuerpos: Mecánicos: (PTT, SHU, CID): esquistocitos Efecto tóxico (infecciones, químicos, trastornos metabólicos...)
		Anomalías de la membrana: acantocitosis
	Intracorpusculares	**Hemoglobunuria paroxística nocturna**

Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas.

Por el **mecanismo**:

- Corpusculares o intrínsecas.
  Defecto del eritrocito. Ejemplo: anemias hemolíticas hereditarias (p. ej., talasemias).
- Extracorpusculares o extrínsecas.
  Defecto externo al eritrocito. Ejemplo: anemias hemolíticas adquiridas (excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna, que es intracorpuscular).

Con la excepción de la hemoglobinuria paroxística nocturna todas las anemias corpusculares son hereditarias y las extracorpusculares son adquiridas, ya que nunca obedecen a un defecto intrínseco del mismo.

Por el **lugar**:

- Intravascular.
- Extravascular.
  Principalmente en el bazo. Ejemplo: anemia hemolítica autoinmune por IgG.

FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA	
EXTRAVASCULAR	**INTRAVASCULAR**
Etiología: alteraciones en la membrana (esferocitosis hereditaria), anticuerpos sobre la membrana (anemia hemolítica autoinmune) o alteraciones intrínsecas al glóbulo rojo (hemoglobinopatías, enzimopatías).	**Etiología**: trauma mecánico por daño endotelial (anemias microangiopáticas) o destrucción directa (válvulas cardiacas). Fijación del complemento a la superficie celular (anemia hemolítica autoinmune), procesos infecciosos (VIH, malaria, babesiosis).
Los eritrocitos son reconocidos, removidos y destruidos en el interior del órgano esplénico, el proceso es llevado a cabo por los macrófagos quienes se encargan de degradar la hemoglobina en sus componentes básicos: protoporfirina, globina y hierro, los últimos dos serán reutilizados. La protoporfirina será metabolizada a bilirrubina indirecta, dependiendo de la masa de eritrocitos que haya sido destruida será el grado de **ictericia**. Posteriormente al ser metabolizada a nivel hepático será excretada por heces (**estercobilinogeno**) o por el riñón (**urobilinogeno**).	El eritrocito se lisa en el interior de los vasos sanguíneos liberando a la circulación hemoglobina y enzimas. No habrá macrófagos que se encarguen de la degradación de la hemoglobina, por lo que ésta se disocia de la siguiente forma: 1. Su grupo hemo es oxidado a metahemoglobina, una parte de ésta se enlaza a hemopexina y otra a albumina, formado metahemalbúmina. **Aumento de la metahemalbúmina**. 2. La globina se une a la proteína plasmática haptoglobina. Cuando la haptoglobina se agota (hemoglobina mayor a 150 mg/dl en circulación sanguínea), la hemoglobina es filtrada a nivel glomerular y aparece **hemoglobinuria**.
En el proceso de hemólisis pueden llegar a presentarse ambos procesos de forma simultánea, sin embargo siempre habrá predominio de uno de los dos. **Se marcan con negrita** los hallazgos clínicos característicos de cada uno de los tipos de hemólisis. La presencia de **hemoglobinuria** marca de forma definitiva el predominio de la hemólisis intravascular.	

Tabla 2. Fisiopatología de la hemólisis intra y extravascular.

Por la **duración**:

- Agudas.
  Suelen ser intravasculares y cursan con hemoglobinuria (orinas oscuras), anemia e ictericia.
- Crónicas.
  Suelen ser extravasculares y cursar con ictericia, esplenomegalia y colelitiasis por el aumento de la destrucción de hemoglobina.

(Ver tabla 2)

8.3. Anemias hemolíticas congénitas

1. Alteraciones de la membrana eritrocitaria

Esferocitosis hereditaria (enfermedad de Minkowski-Chauffard)

Es la causa más frecuente de hemólisis crónica congénita en la raza blanca y la anemia hemolítica congénita por alteración de la membrana eritrocitaria más frecuente. En el 75 % de los casos se asocia a una herencia de tipo autosómico dominante.

Patogenia

Se produce por un defecto en las proteínas del citoesqueleto del eritrocito (espectrina, anquirina, banda 3 y proteína 4,2), lo que debilita la unión del citoesqueleto a la doble capa lipídica y disminuye su estabilidad, con pérdida del material lipídico. Como consecuencia de ello, disminuye la relación superficie/volumen del eritrocito y éste adquiere forma esférica (esferocito). Además, existe una alteración de la permeabilidad para el sodio y el potasio y se produce una activación en los sistemas de transporte iónico, produciendo una pérdida del contenido de potasio y agua intraeritrocitarios. La pérdida de la membrana lipídica y la deshidratación aumentan de forma típica la CCHM. Los eritrocitos deshidratados, con pérdida de membrana y alteración de la forma quedan atrapados en los sinusoides esplénicos y se rompen (hemólisis).

Recuerda que...

En México la deficiencia más común de proteínas es la deficiencia combinada, seguida de la deficiencia de espectrina.

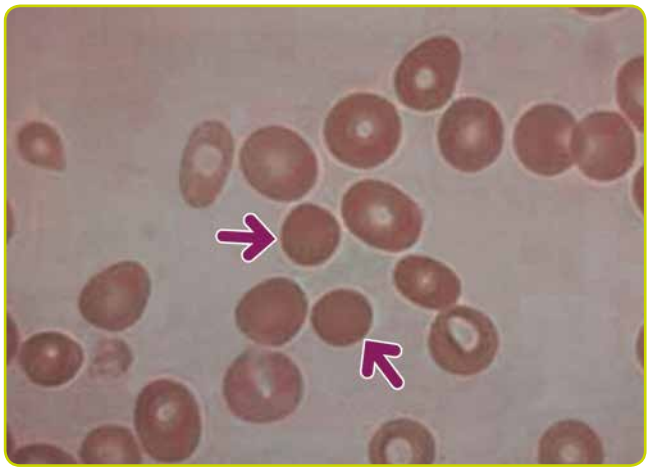


Figura 2. Esferocitosis hereditaria.

Clínica

Es un cuadro caracterizado por signos de hemólisis con o sin anemia. Los síntomas suelen aparecer desde los primeros años de vida, pero en ocasiones se manifiestan tardíamente (en la adolescencia o de adulto). Podemos encontrar ictericia conjuntival, **colelitiasis**, esplenomegalia, alteraciones del desarrollo óseo (cráneo "en cepillo", polidactilia,...), úlceras maleolares por alteración del retorno venoso,... La anemia suele tolerarse bien.

Puede complicarse con crisis hemolíticas, crisis aplásicas o crisis megaloblásticas.

Casos clínicos

El caso clínico clásico en el ENARM es un paciente en edad pediátrica con anemia microcítica **hipercrómica** (CMHC >36 gr/dl) con esplenomegalia e ictericia recurrente. Otros datos que te pueden apoyar en el diagnóstico son: Coombs negativo, colelitiasis y/o el antecedente de ictericia neonatal.

La **esferocitosis hereditaria** se clasifica en **leve** (hemoglobina 11-15 mg/dl y reticulocitos 3-6 %), **moderada** (hemoglobina 8-12 mg/dl y reticulocitos >6 %) y **grave** (hemoglobina 6-8 mg/dl y reticulocitos >10 %), siendo en México la presentación moderada la forma más frecuente.

Diagnóstico

- Anemia hemolítica con **esferocitos** (no son patognomónicos de la enfermedad).
  Los esferocitos también pueden verse en algunas anemias inmunohemolíticas por IgG.
- VCM normal o ↓ (microesferocitosis), **CCMH** ↑ (porque al existir una disminución de la superficie del eritrocito hay, relativamente, mayor concentración de hemoglobina en cada uno).
- Prueba de la fragilidad osmótica:
  Aumento de la fragilidad de la membrana con hemólisis en soluciones hipotónicas.
  Se previene añadiendo al medio glucosa.
  De acuerdo a las recomendaciones de la GPC, es el estándar de oro en el diagnóstico en todo paciente con anemia hemolítica, esferocitos en el FSP y Coombs negativo.

Tratamiento

- **Esplenectomía**.
  De acuerdo a la GPC, se realiza en casos de esferocitosis moderada a grave, según el curso clínico de la enfermedad o la gravedad de las complicaciones. Está indicada después de los 6 años de edad y hay que realizar previamente una vacunación correcta (antineumocócica, antimeningocócica y antihaemophilus) debido al riesgo de infecciones graves. Suelen tener muy buena respuesta.
- **Ácido fólico**.
  Para prevenir crisis megaloblásticas por agotamiento de las reservas de folato por la hemólisis crónica.

Recuerda que...

Todo paciente con sospecha de esferocitosis hereditaria deben ser referido a 2.º o 3.er nivel de atención.

Eliptocitosis hereditaria

Es una enfermedad autosómica dominante en la que existe una alteración de la espectrina que determina la morfología elíptica u ovalada característica. La expresividad clínica es variable, pero en un alto porcentaje es asintomática. El test de fragilidad osmótica es normal.

Estomatocitosis congénitas

Tres formas clínicas:

- **Síndrome Rh nulo**.
  Síndrome hemolítico crónico, generalmente intenso.
- **Hidrocitosis congénita**.
  Es superponible a la esferocitosis congénita moderada pero mucho más rara. Presentan alteración de la permeabilidad de la membrana (entra agua y sodio) con aumento de la fragilidad osmótica eritrocitaria. Existe una CCMH baja por dilución de la hemoglobina.
- **Xerocitosis congénita**.
  Se produce por exceso de permeabilidad al sodio y al potasio, que genera una pérdida del contenido acuoso del eritrocito. Los eritrocitos están deshidratados con una CCMH alta.

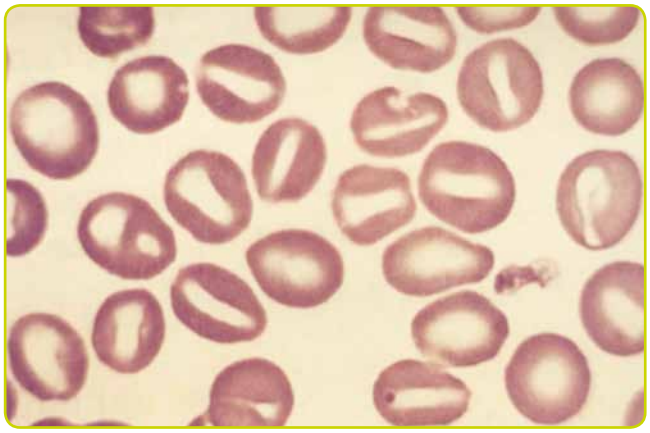


Figura 3. Estomatocitos. Se caracterizan por tener una banda central clara alargada, con forma de boca (estoma).

2. Alteraciones del metabolismo del eritrocito o enzimopatías

A. Trastornos de la vía de la glucólisis aerobia

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Concepto

Es la enzimopatía más frecuente y su prevalencia está relacionada con áreas de paludismo endémico. Tiene una herencia ligada al cromosoma X.

Fisiopatología

El déficit de esta enzima produce una pérdida del poder reductor del eritrocito frente a la acción de sustancias oxidantes del interior eritrocitario o del exterior. Como consecuencia, la hemoglobina se desnaturaliza y precipita en forma de cuerpos de Heinz, aumenta la rigidez y disminuye la deformabilidad eritrocitaria.

Clínica

Este déficit es asintomático hasta que el organismo entra en contacto con algún agente de alto poder oxidante y se produce una crisis de **hemólisis intravascular** con fiebre, ictericia y hemoglobinuria. Algunos de estos agentes oxidantes son: favismo –ingesta o inhalación de polen de habas, alcachofas o guisantes-, infecciones (sobre todo, neumonía bacteriana), fiebre, cetoacidosis o fármacos –sulfamidas, cloranfenicol, antipalúdicos, nitrofurantoina, ácido acetilsalicílico, AINEs, … -. Las crisis son menos frecuentes en mujeres.

Con menor frecuencia puede cursar como un síndrome hemolítico crónico. En el recién nacido puede presentarse con ictericia o kernicterus al 4.º-7.º día de vida.

Diagnóstico

Recuerda que...

De acuerdo a la GPC, la prueba de detección temprana es el tamiz neonatal ampliado, que ha disminuido drásticamente el número de casos de kernicterus en México.

Determinación de la actividad de la enzima (no realizar durante las crisis hemolíticas porque existe un aumento de reticulocitos que poseen más cantidad de enzima, dando una cifra más alta que la real), eritrocitos con inclusiones o cuerpos de Heinz. Los antecedentes de ingesta de fármacos o de habas son de gran ayuda para el diagnóstico (fíjate bien para las preguntas en forma de caso clínico). En los laboratorios básicos clásicamente se observa hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta sin alteraciones de las enzimas hepáticas, con disminución de la haptoglobina y aumento de la LDH.

Tratamiento

Evitar la exposición a desencadenantes y administrar ácido fólico en la anemias crónicas para evitar su déficit. Se realizarán transfusiones cuando la situación lo requiera. La esplenectomía sólo es beneficiosa en un número limitado de casos. Por recomendación de la GPC, todo paciente detectado por tamiz neonatal debe ser referido a los servicios de genética y hematología en 2.° nivel de atención.

B. Trastornos de la vía de la glucólisis anaerobia

Déficit de piruvato-quinasa

Concepto

Es la más frecuente de este grupo. Se transmite de forma autosómica recesiva. El déficit de esta enzima produce una alteración de la capacidad energética del eritrocito, dificultando la formación o la utilización de ATP.

Diagnóstico

Determinación de la actividad enzimática.

Tratamiento

Sintomático y administración de ácido fólico para prevenir la aparición de crisis megaloblásticas. En caso de anemia moderada o intensa se han observado respuestas parciales a la esplenectomía.

C. Trastornos del metabolismo de los nucleótidos

Déficit de pirimidina-5'-nucleotidasa

Se produce una degradación incompleta del ARN intraeritrocitario degenerado, que precipita y da lugar a un punteado basófilo.

**El punteado basófilo también lo podemos encontrar en las talasemias y en la intoxicación por plomo.*

Exceso de adenosindesaminasa

Disminuye la síntesis de ATP en el eritrocito.

3. Alteraciones en las cadenas de globina

Las alteraciones de la hemoglobina (Hb) se producen por mutaciones genéticas que dan lugar a:

- Disminución de la síntesis de las cadenas de la globina.
  Talasemias. Herencia autosómica recesiva.
- Defectos estructurales de la globina.
  Hemoglobinopatías estructurales.

En el eritrocito adulto existen, en condiciones normales, varios tipos de hemoglobina: un 97 % de hemoglobina A1 (formada por dos cadenas alfa y dos beta: α2, β2), 2 % de hemoglobina A2 (α2, δ2) y 1 % de hemoglobina F –fetal– (α2, γ2).

Estructura de la hemoglobina

Globina (parte proteica): cadenas α, β, δ, γ
Hemo: protoporfirina + Fe^{++} (ferroso)

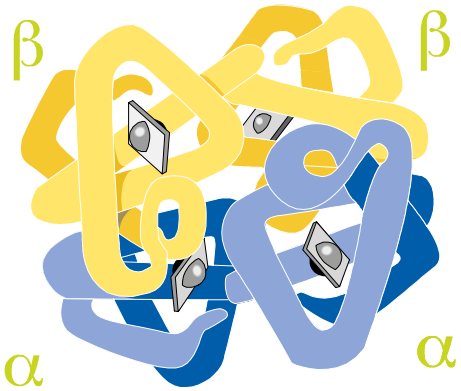


Figura 4. Molécula de hemoglobina.

A. Disminución de la síntesis de cadenas de globina: Talasemias

Los dos tipos más frecuentes son alfa y beta talasemias, de éstas la beta talasemia es la de mayor frecuencia a nivel mundial en su rasgo heterocigoto, teniendo el mismo patrón en México.

βtalasemias

Se producen por sustitución de una o varias bases nitrogenadas con defectos en la transcripción, maduración o traducción de ARNm. Dentro de ésta, podemos distinguir la talasemia menor y la mayor.

- **Talasemia menor, heterocigota o rasgo talasémico**.

  Es la más frecuente en el área mediterránea y suele ser asintomática. Se debe a una disminución de la síntesis de cadenas β. En el laboratorio existirá un número de eritrocitos normal o aumentado, anemia (Hb 10,5-12 g/dl) microcítica **(VCM** ↓) e hipocroma (HCM ↓). Electroforesis de Hb: Hb A_1 ↓ - Hb A_2 ↑ leve - Hb F normal en el 50 %. No precisa tratamiento. El 25 % de los hijos de una pareja de talasémicos serán sanos, el 50 % tendrán una talasemia menor y el 25 % una talasemia mayor.

	CCHM	ADE	HbA_2
TALASEMIA MENOR	N o ↓	N	↑
ANEMIA FERROPÉNICA	↓	↑	↓

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la talasemia menor y la ferropenia.

Recuerda que...

Se debe sospechar rasgo talasémico ante anemias muy microcíticas (VCM habitualmente entre 60-80). Son las más microcíticas de las anemias.

- **Talasemia mayor, homocigota o anemia de Cooley**.
  Ausencia de síntesis de cadenas β y por lo tanto descenso severo de Hb A1 con aumento de la síntesis de cadenas α (Hb A_2 y Hb F). Estas cadenas α son insolubles y precipitan en el interior de los eritrocitos (cuerpos de Heinz, como en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), por lo que se produce una eritropoyesis ineficaz con hemólisis intramedular. No se manifiesta hasta los 6-8 meses, que es cuando la Hb F debe ser sustituida por la adulta (Hb A_1). Presentan esplenomegalia (a veces gigante), hepatomegalia variable y alteraciones óseas (sobre todo en cráneo –"en cepillo"– y cara –implantación anómala de los dientes–).
  El diagnóstico debe sospecharse ante una anemia hemolítica crónica severa con microcitosis e hipocromía, ↑ reticulocitos (pero no tanto como correspondería por el grado de anemia). Morfología de sangre periférica: anisopoiquilocitosis (alteración de forma y tamaño) con eliptocitos, dacriocitos y punteado basófilo, eritroblastos. Electroforesis de Hb: Hb A_1 ↓ - Hb A_2 ↑, ↓ ó N - Hb F ↑ (60-98 % de toda la Hb).
  El tratamiento es fundamentalmente paliativo con la práctica de transfusiones (conviene dar quelantes de hierro para evitar la sobrecarga férrica), esplenectomía si compresión o hiperesplenismo. Fármacos antidrepanocíticos (inducen la síntesis de cadenas γ con ↑ Hb F): hidroxiurea, butirato, 5-azacitidina. Los eritrocitos con gran cantidad de Hb F tienen una vida media mayor y la anemia mejora. Trasplante de médula ósea y manipulación genética (en fase de experimentación).
  Conviene realizar estudios poblacionales para detectar heterocigotos (sobre todo mujeres) y prevenir la talasemia mayor. El mejor método de tamizaje del estado heterocigoto es el estudio de los índices corpusculares (VCM, HCM,...).

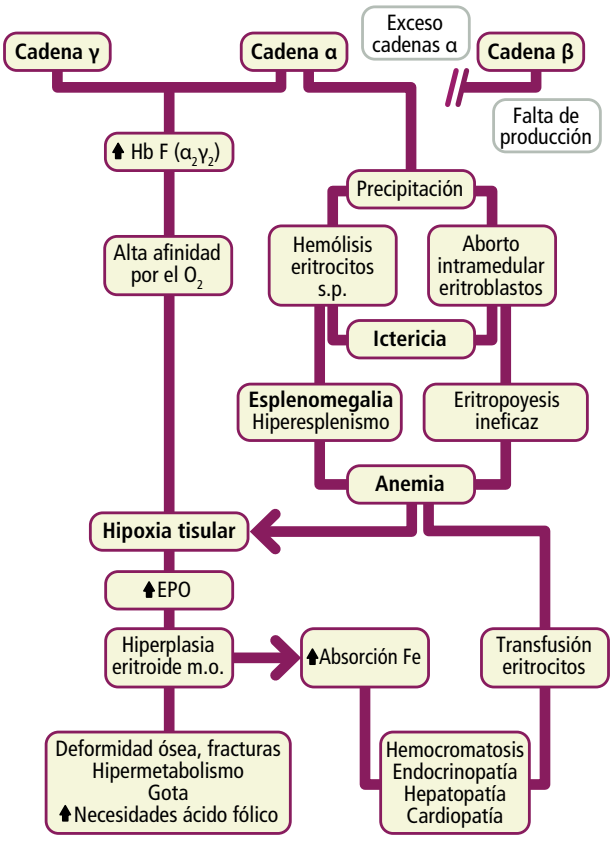


Figura 5. Etiopatogenia de la talasemia mayor.

Recuerda que...

Debes sospechar talasemia mayor en pacientes mayores de 6 meses y escolares con anemia severa microcítica hipocrómica, aumento de reticulocitos, esplenomegalia severa y anomalías óseas.

α-talasemias

Es la alteración genética más frecuente en la población mundial pero es rara en nuestro medio. Se producen como consecuencia de la disminución o ausencia de la síntesis de una o varias cadenas α de la globina (↓ Hb A y Hb F). La gravedad clínica varía.

- **Rasgo silente**.
  Asintomático, ausencia (delección) de un solo gen. Sólo detectable a través de estudios familiares.
- **α-talasemia menor o rasgo α-talasémico**.
  Ausencia de dos de los cuatro genes de las cadenas α. El patrón electroforético es normal aunque puede detectarse disminución de Hb A_2.
- **Hemoglobinopatía H**.
  Ausencia de tres de los cuatro genes de las cadenas α. Se forman tetrámeros de cadena beta que precipitan en el eritrocito en forma de cuerpos de inclusión de hemoglobina H (β_4) dando al eritrocito una imagen multipunteada similar a "pelotas de golf". Asocian hemólisis crónica y esplenomegalia.
- **Hemoglobina de Bart** (hidropesía fetal).
  Es incompatible con la vida (muerte intraútero o poco después del nacimiento). Existe ausencia absoluta de cadenas α, con formación de tetrámeros de cadena gamma (γ4).

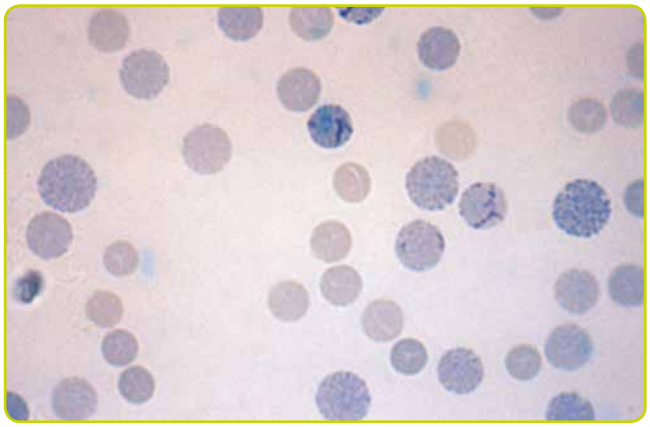


Figura 6. Cuerpos de inclusion de Hb H. α-talasemia.

B. Síntesis de cadenas defectuosas

Hemoglobinopatías estructurales

Se pueden clasificar en hemoglobinopatías con:

- Inestabilidad molecular con precipitación intraeritrocitaria de la Hb (Hb inestables).
- Aumento o disminución de la afinidad por el oxígeno o de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos (Hb estables).
- Alteración de la solubilidad de la Hb: **hemoglobinopatías S**, C,... Las más frecuentes.

Hemoglobinopatía S, drepanocitosis o anemia de células falciformes

Mecanismo

La sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina, lleva a la formación de la llamada hemoglobina S, que es inestable. El acúmulo de

polímeros de Hb S en el interior del eritrocito (falciformación) y su posterior precipitación hacen que éste pierda elasticidad y adquiera forma de hoz.

Clínica

La clínica es muy variable y va desde formas asintomáticas (rasgo falciforme) hasta casos severos (homocigotos). El inicio de las manifestaciones clínicas se produce una vez pasados los 4-6 meses de vida por el efecto protector de la hemoglobina fetal durante el periodo neonatal.

Se caracteriza por:

- Síndrome anémico.
- Fenómenos de oclusión vascular.
  - Crisis vasooclusivas (agudas).
    Pueden ocurrir en hueso, mesenterio, cerebro,... y ser espontáneas o secundarias (a infecciones, frío, fiebre,...). Producen mucho dolor y su frecuencia de aparición se relaciona con la concentración de Hb S y Hb F.
  - Microinfartos (crónicos).
    Suelen ser más frecuentes los infartos subclínicos, sobre todo en riñón (hipostenuria), huesos, piel (**úlceras maleolares**), cerebro, pulmón, corazón,... Puede llegar a producirse un hipoesplenismo por infartos esplénicos repetidos, favoreciendo las infecciones por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).
- Infecciones de repetición.
  La principal causa es el hipoesplenismo. La sepsis neumocócica es la causa más frecuente de muerte en estos niños y también pueden tener **osteomielitis**, casi siempre por bacterias del género ***Salmonella***. Los eritrocitos portadores de Hb S son resistentes a la infección por *P. falciparum*, que causa malaria.

Diagnóstico

Electroforesis de hemoglobinas con presencia de HbS (40 %) y HbA (60 %) en los casos heterocigotos o solo HbS, sin HbA en los homocigotos. La hemoglobina fetal suele estar aumentada en ambos casos. La prueba de inducción a la falciformación es positiva.

- Frotis sanguíneo.
  Células falciformes, cuerpos de Howell-Jolly (también pueden estar presentes en la asplenia y en las anemias megaloblásticas), cuerpos de Heinz.

Recuerda que...

Cuerpos de Heinz (gránulos de Hb precipitada):
Déficit glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Talasemias
Drepanocitosis

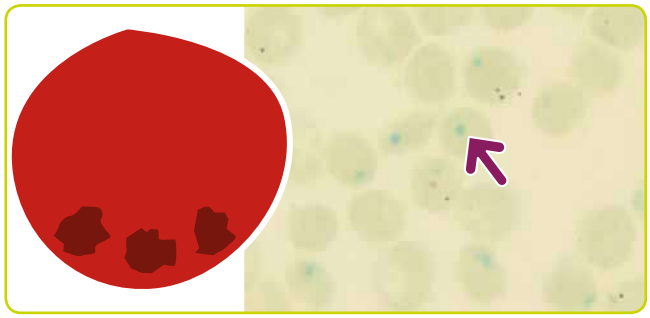


Figura 7. Cuerpos de Heinz.

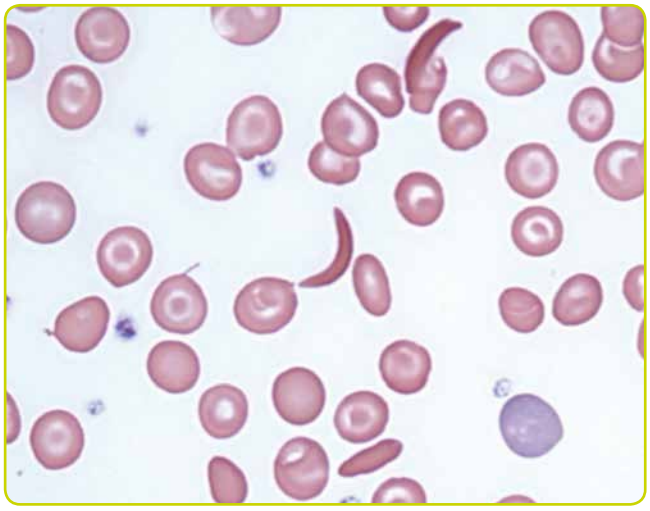


Figura 8. Drepanocitos (células falciformes).

Tratamiento

- Exanguinotransfusión.
- Transfusión de concentrados de eritrocitos.
- Crisis vasooclusivas.
  Hidratación (para evitar la falciformación), analgesia con opioides (muy doloroso), fármacos antidrepanocíticos que aumentan la síntesis de Hb F y disminuyen la polimerización de la Hb S (hidroxiurea, butirato, azacitidina, citarabina).
- Prevención y tratamiento precoz de las infecciones.
  Vacunación contra gérmenes encapsulados.
- La esplenectomía no tiene valor, a diferencia de otras anemias hemolíticas congénitas.

8.4. Anemias hemolíticas adquiridas

Hiperesplenismo

El bazo es el encargado de eliminar las células circulantes de la sangre cuando finalizan su ciclo vital. Además "limpia" las células de determinados defectos para que conserven su permanencia en la circulación. Cuando aumenta de tamaño (esplenomegalia), también aumentan sus funciones (hiperesplenismo), por lo que aumenta la retención de células sanguíneas.

Hay que buscar siempre la **causa** responsable: hipertensión portal, infecciones, síndrome linfoproliferativo, enfermedades de depósito, colagenosis,... La principal **manifestación** de este fenómeno es la anemia, pero puede asociar otras citopenias.

El **tratamiento** es el de la causa que lo produce. La esplenectomía raramente está indicada como tratamiento de primera línea.

Anemias hemolíticas inmunes

Recuerda que...

Debes sospechar anemia hemolítica inmune en todo paciente que presenta: anemia, ictericia y coombs directo positivo de forma súbita. También te ayudarán al diagnóstico la elevación de la LDH y la bilirrubina indirecta. Por ser anemia aguda el paciente presentará taquicardia, palidez, disnea, ansiedad, etc.
Acorde a las GPC, todos los pacientes deben ser referidos a 2.º o 3.er nivel de atención.

Patogenia

La anemias hemolíticas inmunes se producen por la acción de anticuerpos (Ac) dirigidos contra diferentes antígenos (Ag) eritrocitarios.

Diagnóstico

El principal método diagnóstico es la prueba de la antiglobulina (o test de Coombs):

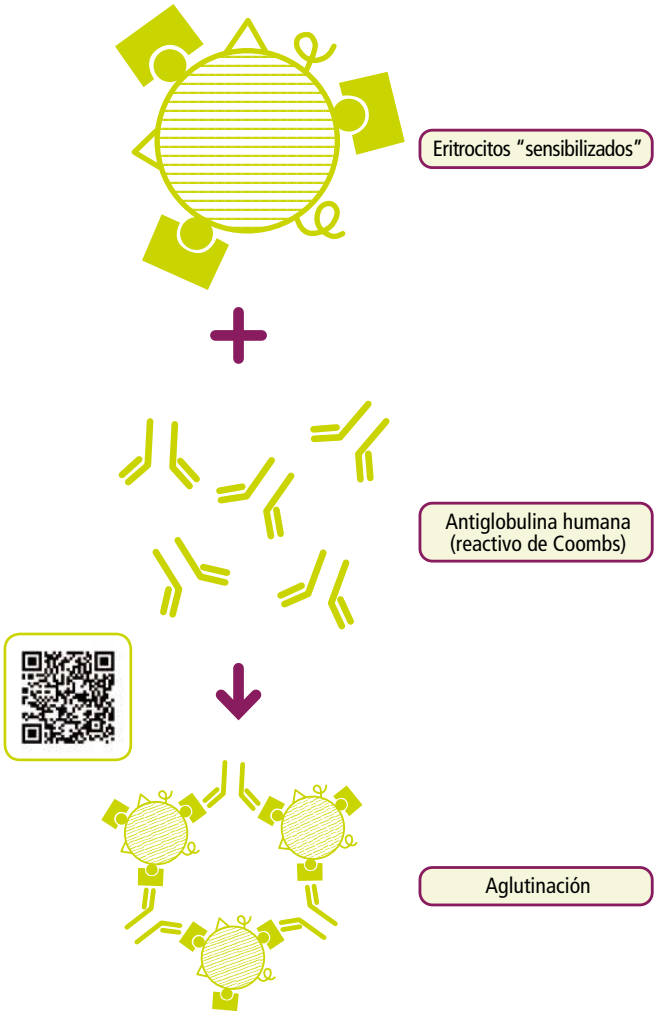


Figura 9. Test de Coombs.

- **Prueba de la antiglobulina directa (PAD)**.
  Demuestra la presencia de autoanticuerpos adheridos a la superficie eritrocitaria mediante una antiglobulina polivalente –antianticuerpos humanos– (suero de Coombs). Para realizarla basta con mezclar los eritrocitos del paciente con la antiglobulina polivalente (suero de Coombs): si existe autoanticuerpo y/o complemento **adheridos** a la superficie de los **eritrocitos** se producirá una aglutinación visible (prueba positiva).
- **Prueba de la antiglobulina indirecta (PAI)**.
  Primero se incuba el plasma o suero del paciente con eritrocitos lavados para conseguir su sensibilización y luego se realiza una PAD convencional. En definitiva, se detectan los anticuerpos **libres** en el suero o plasma.

Clasificación

Los anticuerpos antieritrocitarios pueden ser de varios tipos:

- **Autoinmunes** (los más frecuentes).
  El anticuerpo va dirigido contra antígenos de los eritrocitos del paciente por:
  - Trastorno en la regulación del sistema inmune.
  - Reacción cruzada por similitud con otros antígenos.
  - Acción de agentes externos que modifican los antígenos del eritrocito.
- **Aloinmunes**.
  Anticuerpos desarrollados por embarazos o transfusiones sanguíneas y dirigidos contra antígenos presentes en los eritrocitos fetales o en los transfundidos, respectivamente. Ejemplo: reacciones hemolíticas postransfusionales, enfermedad hemolítica del recién nacido.

AUTO-INMUNE	Anticuerpos calientes	Lo más frecuente Extravascular (bazo) IgG (sistema Rh)
	Anticuerpos fríos (intravascular)	Enfermedad por aglutininas frías (crioaglutininas)
		Hemoglobinuria paroxística a frigore: IgG (sistema P), asociada sífilis o antecedentes de infección vírica
ALO-INMUNE	Reacción hemolítica postransfusión Enfermedad hemolítica del recién nacido	
FÁRMACOS	Hapteno (absorción)	Penicilina y otros antibióticos Hemólisis extravascular
	Inmunocomplejos (la menos frecuente)	Hemólisis intravascular (C3d)
	Autoinmune	α-metildopa Hemólisis extravascular (IgG)

Tabla 4. Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

1. Por anticuerpos calientes

Es el tipo de anemia hemolítica autoinmune **más frecuente** (70-80 %) y predomina en mujeres.

Etiología

- Idiopática o primaria (50-60 %).
- Secundaria a síndromes linfoproliferativos (sobre todo, leucemia linfática crónica –**LLC**-, enfermedad de Hodgkin), mieloma múltiple, colagenopatías (LES), adenocarcinomas, fármacos (penicilinas, piperacilina, clavulanato, cefalosporinas, alfametildopa, sulbactam, platinos, fludarabina), colitis ulcerosa,…

Patogenia

Los autoanticuerpos, de clase IgG, actúan a la temperatura corporal (37 °C) y suelen adherirse al sistema Rh del eritrocito a través del complemento.

Clínica

Hemólisis **extra**vascular (en el bazo) de intensidad variable (desde hemólisis crónica a crisis hemolíticas). Síndrome de Evans: anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva más trombopenia inmune.

Diagnóstico

Prueba de la antiglobulina directa positiva (por IgG o IgG-C3b). En el suero del paciente también se encuentran mediante anti-

globulina indirecta un anticuerpo que reacciona con todos los eritrocitos del panel eritrocitario.

Tratamiento

- Etiológico.
  - Si idiopática → prednisona.
    En casos refractarios o intolerancia a corticoides: esplenectomía y, si fracasan ambos, dar otros inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida).
  - Si secundaria → tratamiento de la enfermedad de base (± corticoides, esplenectomía o inmunosupresores).
- Sintomático.
  - Si anemia muy grave → transfusiones (son menos rentables de lo habitual por la acción de los anticuerpos).

2. Por anticuerpos fríos

Los anticuerpos fríos se unen al eritrocito a temperaturas bajas (0-20 °C) y producen hemólisis **intra**vascular. Se distinguen dos cuadros clínicos diferentes:

- Enfermedad por crioaglutininas.
- Hemoglobinuria paroxística a frigore.

A. Enfermedad por crioaglutininas (o de las aglutininas frías): 20-30 %

La hemólisis es **intra**vascular y está mediada por **IgM** policlonal o monoclonal (en las crónicas) que actúa contra antígenos del sistema **Ii** (Ag de la membrana), anticuerpos con capacidad aglutinante y hemolizante a temperaturas entre 0 a 20 °C. Se puede presentar de dos maneras:

- Aguda.
  En niños y adultos jóvenes, casi siempre tras un proceso viral. Se manifiesta como fiebre, cefalea, vómitos, diarrea, hemoglobinuria,... Suele ser autolimitado con resolución espontánea. Ejemplo: infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* –contra el antígeno I–, mononucleosis infecciosa –contra el antígeno i–, sífilis, listeriosis, endocarditis.
- Crónica.
  La más frecuente. Principalmente se da en mayores de 70 años. Se manifiesta como una anemia moderada con ictericia y esplenomegalia. Si se exponen al frío pueden hacer crisis hemolíticas (acrocianosis, hemoglobinuria). Puede ser:
  - Idiopática.
    En personas de edad avanzada.
  - Secundaria a neoplasia.
    - Sistema linfoide.
      Mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström,...
    - Carcinomas metastásicos (pulmón, colon,...).

El diagnóstico se basa en la aparición de la antiglobulina directa positiva (debida al complemento: C3d), título de crioglobulinas elevado en suero, eritrocitos en *rouleaux* por aglutinación (desaparece a temperatura ambiente).

Sólo se tratan los pacientes **sintomáticos** (corticoides u otros inmunosupresores). Es muy importante la profilaxis evitando la exposición al frío. Si es secundaria, además, hay que tratar la enfermedad de base. Los inmunosupresores y los recambios plasmáticos (para eliminar los anticuerpos) tienen una eficacia transitoria. Si se realizan transfusiones (poco frecuente), los concentrados de eritrocitos tienen que estar lavados para eliminar anticuerpos y hay que transfundirlos lentamente a temperatura corporal (37 °C).

B. Hemoglobinuria paroxística a frigore (enfermedad de Donath-Landsteiner): <1 %

Produce una hemólisis **intravascular** mediada por IgG que actúa contra el sistema **P** (Ag de membrana) del eritrocito. La IgG se fija a los eritrocitos a baja temperatura (0-20 °C) y los lisa a temperatura corporal (37 °C), por eso se le llama hemolisina bifásica. Se asocia a la sífilis terciaria y a viriasis (gripe, rubéola, virus de Epstein-Barr). La clínica se caracteriza por escalofríos, fiebre, dolor lumbar, cefalea, orinas oscuras (hemoglobinuria) tras exposición al frío en pacientes con antecedentes de **infección vírica**.

El diagnóstico se realiza mediante una prueba de la antiglobulina directa positiva (debida a IgG). Suele ser un proceso autolimitado que regresa con sólo calentar al paciente, por lo tanto es importante evitar la exposición al frío. Si precisa, se dará soporte transfusional.

Recuerda que...

De acuerdo a la GPC, el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes se basa en corticoesteroides y, si la enfermedad es refractaria a esteroides, se elige esplenectomía. Cuando la anemia es por anticuerpos fríos, no existe un tratamiento específico; se pueden utilizar esteroides o inmunomoduladores como Rituximab.

(Ver tabla 5 en la página siguiente)

ANEMIA HEMOLÍTICA ALOINMUNE

Reacción hemolítica postranfusional

Se produce por incompatibilidad ABO, Rh o de otros sistemas, de modo que el receptor produce anticuerpos (IgM si ABO, IgG si Rh u otros) dirigidos contra antígenos de los eritrocitos transfundidos.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

(Se estudia en Pediatría)

Anemia hemolítica por fármacos

Suponen el 13-18 % de las anemias hemolíticas inmunes. Muchos fármacos pueden dar una PAD positiva sin que haya una reacción hemolítica acompañante.

(Ver tabla 6 en la página siguiente)

Recuerda que...

El uso de alfametildopa como antihipertensivo requiere vigilancia con BH (biometría hemática).

Anemias hemolíticas no inmunes

Anemias hemolíticas mecánicas

Existen varias formas clínicas:

A. **Hemoglobinuria de la marcha**.
   Hemólisis intravascular por traumatismos mecánicos asociados al ejercicio físico intenso (kárate, carreras prolongadas). Suele ser leve y no requiere tratamiento.

PACIENTE CON ANEMIA (SINTOMAS DE ANEMIA AGUDA), ICTERICIA Y PRUEBA DE COOMBS POSITIVA	
ANTICUERPOS CALIENTES	**ANTICUERPOS FRIOS**
70-80 % de los casos	20-30 %: enfermedad por crioaglutininas (> frecuente) / Hemoglobinuria paroxística a frigore
Más frecuente en mujeres	**Aguda**: niños y jóvenes posterior a infección viral → fiebre, cefalea, vómitos, hemoglobinuria **Crónica (> frecuente)**: >70 años, anemia, ictericia y esplenomegalia, al exponerse al frío presentan acrocianosis y hemoglobinuria Idiopática o secundaria a procesos neoplásicos
Etiología: 50-60 % idiopático, el resto secundario a otra patología (neoplásica, infecciosa, inmunológica), consumo de fármacos	
IgG vs Rh a 37 ºC	IgM vs antígenos de la membrana del eritrocito (sistema Ii) que se adhieren al mismo a 0-20 ºC
Predominio extravascular: esplénico, por tanto, predominio de **hiperbilirrubinemia e ictericia**. **No hay hemoglobinuria**	Predominio intravascular: mediado por el complemento, por tanto, ocasionalmente presenta hemoglobinuria (sobre todo al exponerse al frío) aunque puede presentar hiperbilirrubinemia e ictericia
FSP: Esferocitos	FSP: Rouleaux en frío, esferocitos. En casos de hemoglobinuria paroxística a frigore se observan esquistocitos.
Coombs directo positivo a >37 ºC	Coombs directo positivo a <22 ºC
Tratamiento: Idiopática: prednisona Secundaria: tratar la causa + esteroides / esplenectomía / inmunosupresores **Transfusión solo en caso de datos de hipoxemia cerebral, miocardica o renal. De preferencia con paquetes inmunofenotipados.**	**Tratamiento**: Evitar el frío + esteroides + rituximab **Transfusion con paquetes precalentados a 37 ºC**

Tabla 5. Paciente con anemia (síntomas de anemia aguda), ictericia y prueba de Coombs positiva.

	HAPTENO (ADSORCIÓN)	**INMUNOCOMPLEJOS** (ESPECTADOR INOCENTE)	**AUTOINNMUNE**
FÁRMACOS	Penicilina, cefalosporinas, eritromicina	Cefalosporinas, estreptomicina, isoniacida, sulfamidas, …	α-metildopa, interferón-α, fludarabina,...
PAD	+ (IgG/C3b)	+ (C3d)	+ (IgG)
ANTICUERPO	Reacciona con el fármaco (que está unido a la membrana eritrocitaria y actúa como hapteno)	Reacciona con el fármaco (que está unido a proteínas membrana y el complejo actúa como neoAg)	Es un autoAc (Ac contra Ag del eritrocito, normalmente el grupo Rh)
CLÍNICA	Hemólisis extravascular (en el bazo)	Hemólisis intravascular Puede asociar IRA o CID	Hemólisis extravascular (en el bazo)
TRATAMIENTO	Retirar el fármaco A veces: corticoides	Retirar el fármaco	Retirar el fármaco

PAD: Prueba de la Antiglobulina Directa. IRA: Insuficiencia Renal Aguda. CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

Tabla 6. Anemias hemolíticas por fármacos.

B. **Hemólisis por valvulopatías**.
Hemólisis intravascular por estenosis o insuficiencia aórtica, fístulas arteriovenosas o válvulas artificiales (sobre todo, aórticas). En el frotis aparecen esquistocitos (eritrocitos fragmentados). Se da tratamiento de soporte con suplementos de hierro y ácido fólico.

C. **Hemólisis microangiopática**.
Es característica la presencia de **esquistocitos** en el frotis de sangre periférica. Entre las principales causas se encuentran:

- Púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico-urémico **(se estudia en Nefrología)**.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Hipertensión maligna **(se estudia en Cardiología y Cirugía Cardiovascular)**.
- Prótesis valvulares mecánicas **(se estudia en Cardiología y Cirugía Cardiovascular)**.
- Carcinomas diseminados.

Anemias hemolíticas por gérmenes y parásitos

Las infecciones pueden producir anemia hemolítica por distintos mecanismos:

- Parasitación directa del eritrocito.
  Malaria, babesiosis,...
- Inducción de hiperesplenismo.
  Malaria, esquistosomiasis,...
- Inmune.
  Mononucleosis infecciosa, *M. pneumoniae*, babesiosis...
- Liberación de toxinas.
  Infección por *Clostridium*.
- Alteración de la superficie celular.
  Haemophilus influenzae.

Anemias hemolíticas por agentes químicos

Plomo, arsénico, cobre (enfermedad de Wilson), fármacos (anfotericina B), venenos de serpientes...

Anemias hemolíticas por trastornos metabólicos

Ciertos trastornos metabólicos congénitos o adquiridos hacen que determinadas sustancias del organismo se depositen en la membrana del eritrocito, alterando su deformidad. Algunos ejemplos son: hepatopatías, insuficiencia renal, hiperlipoproteinemias. En la hepatopatía alcohólica se puede producir una hemólisis aguda con ictericia y dolor abdominal tras el abuso de alcohol o de grasas, es el llamado **síndrome de Zieve**.

Recuerda que...

El síndrome de Zieve es también conocido como el síndrome de las **3H**:
Hemólisis,
Hepatopatía e
Hiperlipemia

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Concepto

Es una enfermedad adquirida clonal causada por una mutación de las células hematopoyéticas (mutación del gen PIG-A) y herencia ligada al cromosoma X.

Se caracteriza por:

- **Hemólisis crónica intravascular**.
  Debida a un aumento de la sensibilidad de los eritrocitos al complemento (al estar disminuido o ausente un anclaje de la membrana de los eritrocitos, no se pueden fijar ciertas proteínas –CD55, CD59– que, en condiciones normales, inhiben la acción del complemento sobre la membrana).
- **Pancitopenia** (por destrucción de la membrana de eritrocitos, leucocitos y plaquetas).
- Episodios **recurrentes de trombosis** (por liberación de factores procoagulantes al destruirse las plaquetas).

El nombre de nocturna viene de que, en un principio, se creía que las crisis sólo se producían por la noche (porque existe una tendencia a la acidosis, que activa al complemento).

Clínica

Suele manifestarse en adultos (30-50 años) y es de curso crónico con brotes. Podemos encontrar manifestaciones muy variables:

- Por la hemólisis intravascular.
  - Anemia, leve ictericia, hemoglobinuria, hemosiderinuria.
  - Ferropenia (por pérdidas urinarias).
  - Insuficiencia renal.
    Se produce en caso de hemoglobinuria persistente o, en episodios agudos e intensos, por necrosis tubular aguda.
  - Esplenomegalia moderada.
  - Existen multitud de factores que pueden desencadenar crisis hemolíticas:
    Infecciones, transfusiones, vacunas, cirugía, estrés, menstruación, tratamiento con hierro (porque aumenta la formación de eritrocitos y, con ellos, la hemólisis), gestación,...
- Por las citopenias.
  Pueden llevar a infecciones y hemorragias.
- Por las trombosis o embolias.
  Pueden aparecer en lugares poco usuales como las venas hepáticas, porta, cerebrales o mesentérica (sospechar ante dolor abdominal sin causa aparente). Es común y característica la trombosis de las venas suprahepáticas o **síndrome de Budd-Chiari** (tiene muy mal pronóstico).

Diagnóstico

- **Citometría de flujo** (de elección).
  Es la prueba más fiable y de elección para el diagnóstico. Confirma la ausencia de proteínas CD55 y CD59 (se utilizan anticuerpos anti-CD55 y anti-CD59). Permite distinguir tres poblaciones celulares según tengan déficit total, parcial o expresión normal de dichas proteínas (células HPN tipo III, tipo II y tipo I, respectivamente).
- Otras.
  - Fosfatasas alcalinas granulocitarias (FAG).
    Muy disminuidas o ausentes (= LMC).
  - Reticulocitos aumentados (recuerda que es típico de las anemias hemolíticas).

Casos clínicos

Pancitopenia
Hemólisis intravascular → hemoglobinuria y descenso de haptoglobina
Trombosis y embolismos
Coombs directo negativo
FAG disminuida, ausencia de CD 55, CD 59

Tratamiento

- Del síndrome anémico:
  Sales de hierro (recuerda que pueden producir una crisis hemolítica) y transfusiones (siempre transfundir eritrocitos lavados).
- De la hemólisis:
  Se puede tratar con corticoides y/o andrógenos. Es muy importante la prevención y el tratamiento de los factores desencadenantes de los brotes. En caso de crisis, hiperhidratar para evitar el fracaso renal.
- De la pancitopenia:
  Globulina antitimocítica (ATG).
- De las trombosis:
  Tratamiento con anticoagulantes orales con trombólisis previa, si no hay contraindicación. Hay que tomar medidas preventivas en caso de situaciones de riesgo (encamamiento,...). Evitar el uso de heparina que favorece la acidosis y activación del complemento.

- **Eculizumab**:
  Anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la fracción C5 del complemento. Al inhibir la acción del complemento, se consigue frenar le hemólisis y las complicaciones derivadas de ella. Hoy en día se considera el **tratamiento de elección**. Como efectos adversos se han descrito infecciones graves por meningococo; por ello, es obligada la vacunación antimeningocócica antes de iniciar tratamiento.
- El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que es la única forma de erradicar el clon patológico.

Evolución

La supervivencia media es de 10 a 15 años y la principal causa de mortalidad (50 %) es la trombosis seguida por la pancitopenia progresiva. Puede evolucionar a anemia aplásica (15 %), síndrome mielodisplásico (3-5 %) o leucemia aguda (1-5 %).

SERIE BLANCA

Tema 9

Leucemias agudas

Concepto

Proliferación neoplásica clonal de células precursoras incapaces de madurar (**blastos**) en médula ósea que produce un descenso de las células normales de las tres series hematopoyéticas (pancitopenia), con posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. Las leucemias agudas suponen un 3 % de las neoplasias y el 50 % de todas las leucemias.

VALORES NORMALES (X 10^9/L)	
Leucocitos: 4,5-11,5	Monocitos: 0,15-0,9
Neutrófilos: 2,5-7,5	Basófilos: 0,01-0,15
Linfocitos: 1,3-4	Eosinófilos: 0,05-0,5

Tabla 1. Valores normales de la serie blanca.

Etiología

- **Factores genéticos**.
  Enfermedades hereditarias que cursan con alteraciones cromosómicas (fragilidad o inestabilidad) como la anemia de Fanconi, síndrome de Down (aumento del riesgo 10-20 veces de leucemias linfoblásticas), ataxia-telangiectasia, síndrome de Klinefelter o síndrome de Bloom.
- **Factores infecciosos**.
  El virus de Epstein-Barr (VEB) está relacionado con LAL-L3, el HTLV-1 está relacionado con la leucemia T del adulto.
- **Factores físicos**.
  Radiaciones ionizantes.
- **Factores químicos**.
  Alquilantes (melfalán, clorambucil), benceno (p. ej., industria del calzado), cloranfenicol, inmunosupresores (postrasplantados renales).

Clasificación

Leucemias Agudas Mieloblásticas –LAM–

80 % en adultos y 20 % en niños. Su incidencia aumenta en mayores de 65 años.

Clasificación FAB:

- **M0**: leucemia aguda mieloblástica con mínima diferenciación mieloide.
- **M1**: leucemia aguda mieloblástica sin maduración.
- **M2**: leucemia aguda mieloblástica con maduración.
- **M3**: leucemia aguda promielocítica.
- **M4**: leucemia aguda mielomonocítica.
- **M5**:
  - **M5a**: leucemia aguda monoblástica.
  - **M5b**: leucemia aguda monocítica.
- **M6**: eritroleucemia.
- **M7**: leucemia aguda megacarioblástica.

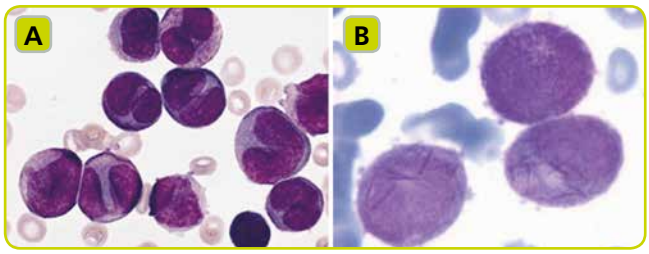


Figura 1. Frotis de leucemia aguda promielocítica (LAM M3). **A.** Blastos con núcleo hendido. **B.** Bastones de Auer.

(Ver tabla 2 en la página siguiente)

Leucemias Agudas Linfoblásticas –LAL–

20 % en adultos y 80 % en niños.

- Clasificación FAB.
  - **L1**: leucemia aguda de blastos pequeños.
  - **L2**: leucemia aguda de blastos grandes.
  - **L3**: leucemia aguda tipo Burkitt (citoplasma vacuolado y muy basófilo). Relacionada con el VEB.
- Clasificación según marcadores inmunológicos (por citometría de flujo).
  - Linfoblásticas de origen **B**.
    Se dividen en Pro-B, Común, Pre-B y Madura. Las más importantes son la LAL-B Común, que se caracteriza por expresar típicamente el marcador CD10 (CALLA), y la LAL-B Madura, que expresa inmunoglobulinas Kappa o Lambda y que se corresponde con la L3 (LAL o LNH BURKITT) con blastos hipervacuolados PAS negativos con positividad para la tinción de rojo al aceite y con translocación típica t(8;14) con sobreexpresión de c-myc.
  - Las linfoblásticas de origen **T**.
    Se dividen en Pro-T, pre-T, Cortical y Madura; son menos frecuentes que las LAL-B.

(Ver tabla 3 y figura 2 en las páginas siguientes)

	MORFOLOGÍA	INMUNOHISTOQUÍMICA			INMUNO-FENOTIPO	CITOGENÉTICA
		MIELO-PEROXIDASA	ESTERASA	PAS		
M 0	Muy indiferenciada				CD13, CD14 CD33, CD34	
M 1	Muy indiferenciada					
M 2	Blastos granulares **Bastones de Auer**	+++		+		**t(8;21)**
M 3	Blastos con núcleo hendido, hipergranulación, **bastones de Auer**	+++	+	+		**t(15;17)**
M 4	Monoblastos y mieloblastos M4Eo: ↑ eosinófilos M.O.	++	+++	++		**M4Eo: inv (16)**
M 5	Monoblastos		+++	++		t(9;11)
M 6	Eritroblastos			++	Glucoforina Espectrina	
M 7	Blastos indiferenciados			+	CD41, CD61 Gp IIb-IIIa	

*M4Eo: variante eosinófila de la M4 (aumento de eosinófilos).

Tabla 2. Clasificación de las leucemias mieloblásticas.

	MORFOLOGÍA	INMUNOHISTOQUÍMICA			INMUNO-FENOTIPO	CITOGENÉTICA
		MIELO-PEROXIDASA	ESTERASA	PAS		
L 1	Blastos pequeños uniformes			+++	65 % CD10	**t(9;22)** t(4;11) t(1;19)
L 2	Blastos grandes con nucléolos grandes irregulares			++	CD2, CD3, CD5	
L 3	Blastos grandes con citoplasma basófilo y vacuolas				CD19, CD20	t(8;14)

t(9;22) = cromosoma Filadelfia.

Tabla 3. Clasificación de las leucemias linfoblásticas.

Clínica

- Síndrome anémico.
- Infecciones de repetición.
  Sobre todo bacterianas, por disminución de los granulocitos.
- Trombopenia.
- Infiltración de tejidos por células leucémicas.
  - Hepatoesplenomegalia.
  - Adenopatías.
  - Sistema nervioso central.
    LAL-T, M4 y M5.
  - Timo (masa mediastínica).
    LAL-T.
  - Piel y encías.
    Variantes M4 y M5.
  - Hueso (dolor óseo) y partes blandas.
    Es típico a nivel de la órbita, son los llamados sarcomas granulocíticos o cloromas (tienen un color verdoso porque las células contienen mucha mieloperoxidasa).
  - Testículos (más frecuente en niños).

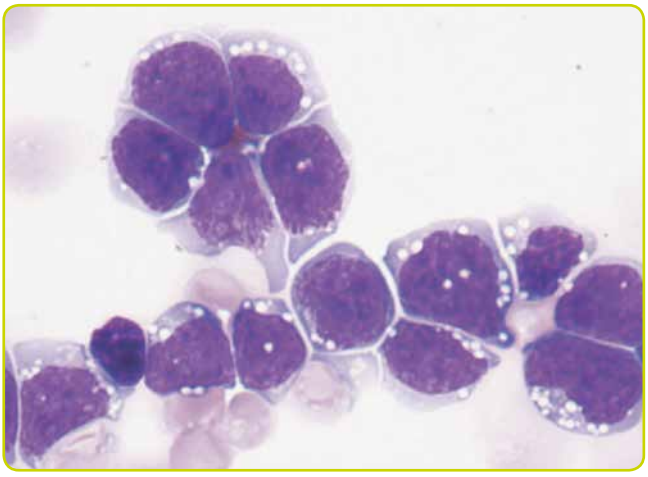


Figura 2. Frotis de leucemia aguda linfoblástica L3 (tipo Burkitt). Blastos grandes de citoplasma basófilo con vacuolas que dan aspecto de "cielo estrellado".

- Coagulación intravascular diseminada (CID).
  Es característica de la **M3**, sobre todo tras iniciar el tratamiento (es menos frecuente si se utilizan derivados del ácido retinoico y desaparece en 48 horas). Se produce como consecuencia de la liberación de material tromboplastínico de las células leucémicas. También se observa en la M4.

Casos clínicos

Clínica: sangrado (encías,...)
LAB: Leucocitosis con blastos
Dx definitivo: médula ósea (aspirado/biopsia)

Diagnóstico

- Sangre periférica.
  - Leucocitosis (= blastos) con presencia de hiato leucémico (es decir, no existen células en estadios madurativos intermedios). La biometría hemática puede ser normal al inicio (10 %) o no objetivarse blastos (leucemia aleucémica).
  - Anemia, neutropenia y trombopenia.
  - ↑ lisozima en sangre y orina en la M4 y M5.
    Puede producir daño tubular renal.
  - Cuerpos o bastones de Auer (gránulos primarios anormales con forma de palillo), típicos de la M3.
- **Médula ósea**.
  Hipercelular con **>20 % blastos** y disminución de los elementos celulares normales. A veces no se obtiene muestra porque la médula está empaquetada (frecuente en la M3) o porque existe fibrosis (M7).
- **Citoquimia**.
  Las LAM suelen ser mieloperoxidasa positiva.
- **Inmunofenotipo** (por citometría de flujo).
  Como norma orientativa, los CD más comunes que hay que saberse son:
  - Marcadores de linfocitos T.
    CD3, CD4, CD5, CD8, CD2, CD7, TCR.
  - Marcadores de linfocitos B.
    CD19, CD20, CD22, FMC7, Ig.
  - Marcadores de linfocitos NK.
    CD56+ con CD3-.
  - Marcadores mieloides.
    CD13, CD14 (monocítico), CD15, CD33 y mieloperoxidasa, CD41 o CD61 para megacariocitos y glicoforina para serie eritroide.
  - Marcadores de células inmaduras (células progenitoras y blastos tumorales).
    CD34, TdT (en linfocitos).
  - Otros.
    CD10 (CALLA) se detecta en las LAL-B común entre otras entidades.
- **Citogenética y biología molecular**.
  Existen alteraciones cromosómicas hasta en el 80 % de los casos. Son de buen pronóstico: la traslocación t(8,21) en la M2, la inversión –inv(16)– en la variante eosinófila (Eo) de la M4 y la traslocación t(15,17) en la M3, que da lugar al gen híbrido PML-RARα.
- **Estudios de imagen**.
  - Radiografía de huesos largos.
    En etapas avanzadas se observa en el 25-50 % de los casos datos de osteoporosis, adelgazamiento de corticales, retardo en la edad ósea. Específicamente en la LAL aparecen bandas de radiolucencia metafisiaria, reacción perióstica, lesiones osteolíticas y fracturas patológicas.
  - Radiografía de tórax.
    Deberá solicitarse a todos los pacientes con LAL. En la LAL de células T se observa masa en mediastino.

Recuerda que...

De acuerdo a la GPC, en la LAM la detección de la t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17) es diagnóstica, a pesar de que el aspirado de médula ósea tenga <20 % de blastos.

Tratamiento

El objetivo es destruir las células neoplásicas, alcanzar la remisión completa (ausencia de manifestaciones clínicas, normalización de las tres series rojas en sangre periférica y presencia de <5 % de blastos en médula ósea), y evitar la recidiva.

Tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas

- Tratamiento de **inducción**.
  Según la GPC, todos los esquemas deben incluir citarabina y antracíclico.
- Tratamiento de **postinducción** (consolidación + intensificación).
  Una vez alcanzada la remisión completa existen varias modalidades de tratamiento para prevenir la recidiva:
  - Quimioterapia.
  - Alo-TPH.
- Tratamiento de **soporte**.
  Transfusiones de eritrocitos y plaquetas, antibioterapia para profilaxis o tratamiento, factores de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF).
- La variante promielocítica (**M3**) es el único subtipo que tiene un tratamiento específico, con ácido todo-transretinoico (**ATRA** = *all-transretinoic acid*), un derivado del ácido retinoico, asociado a quimioterapia convencional.
- **Decitabina**.
  Hipometilante aprobado en pacientes >65 años no candidatos a quimioterapia intensiva, independientemente del número de blastos.

Las **recidivas** tienen mal pronóstico (la mayoría asientan en la médula ósea). La localización más frecuente de las recidivas extramedulares es el sistema nervioso central (meningitis leucémica).

Tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas

- Tratamiento de **inducción**.
  Se conforma por 5 fármacos: Vincristina, esteroides, L-asparaginasa, antraciclina y ciclofosfamida.
- Tratamiento de **postinducción** (consolidación, intensificación y mantenimiento).
  Se persigue reducir la leucemia residual en pacientes en remisión completa. Modalidades:
  • Quimioterapia: Citarabina/metotrexate.
  Durante 2-3 años.
  • Auto-TPH.
  • Alo-TPH.
  En mayores de 60 años, por calidad de vida y pronóstico, se eligen esquemas de soporte con vincristina, esteroides y antimetabolitos.
- Profilaxis intratecal con metotrexate, Ara-C y esteroides.
  Para prevenir las recidivas meníngeas. A veces asocia radioterapia. Se inicia en la inducción y se realiza en cada ciclo. Con la profilaxis se ha conseguido que el porcentaje de recidivas meníngeas disminuya del 50 al 5 % actual.

Pronóstico

El factor pronóstico que tiene mayor importancia en relación con el aumento de la supervivencia es la obtención de una remisión completa.

Leucemias agudas mieloblásticas (ver tabla 4)

El pronóstico suele ser peor que en las LAL. Se consideran factores de **mal pronóstico**:

- Edad >60 años.
- Variantes M0, M5, M6 y M7.
- Leucocitosis intensa (>50.000).
- Alteraciones citogenéticas distintas de la t(8,21), t(15,17) e inv(16).
- Respuesta completa con más de dos ciclos de quimioterapia.
- >20 % de blastos en médula ósea tras un ciclo de quimioterapia.
- Persistencia de Enfermedad Mínima Residual por inmunofenotipo tras inducción o consolidación.
- Leucemias secundarias (a un síndrome mielodisplásico,...).

Leucemias agudas linfoblásticas (ver tabla 5)

Son factores de buen pronóstico la LAL pre-B o B común, la presencia de <5 % de blastos en médula ósea tras 2 semanas de tratamiento y la hiperdiploidía (>50 cromosomas).

Se consideran factores de **mal pronóstico**:

- Edad.
  Niños <1 y >10 años, adultos >30 años.
- Sexo masculino.
- Presencia de adenopatías, masas o visceromegalias.
- Infiltración del sistema nervioso central.
- Leucocitos >50000/mm^3.
- Inmunofenotipo.
  LAL-B no común o CALLA negativa (CD10-), LAL-T no cortical.
- Alteraciones citogenéticas.
  t(9,22) –cromosoma Filadelfia– o reordenamiento bcr-abl, 11q23, t(4,11), hipodiploidía (<46 cromosomas).
- Mutación IKAROS.
- Respuesta lenta al tratamiento.
  >10 % de blastos en médula ósea tras 2 semanas de tratamiento o ausencia de respuesta tras 4-5 semanas de tratamiento.

FAVORABLE	DESFAVORABLE
LAM primaria	LAM secundaria
Niños y adultos jóvenes	Adultos >60 años
Leucocitos normales	Leucocitosis intensa (>50.000)
LMA promielocítica (M3) y eosinófila (M4Eo)	LMA indiferenciada (M0); monocítica (M5b); eritroide (M6); megacarioblástica (M7)
t(8;21) t(15,17) inv(16)	Anomalías 3q Anomalías 5 o 7 Anomalías 11q Cariotipo complejo Reordenamientos MLL Duplicación gen FLT3
CD2+ CD19+	CD7+ CD34+
Respuesta completa con un ciclo de quimioterapia	Respuesta con dos o más ciclos de quimioterapia
NPM (Nucleofosmina)	>20 % de blastos en MO tras un ciclo de quimioterapia Persistencia de Enfermedad Mínima Residual por inmunofenotipo tras la inducción o consolidación

Tabla 4. Factores pronósticos en la leucemia mieloide aguda.

	FAVORABLE	DESFAVORABLE
EDAD	Niños 1-9 años Adultos 16-30 años	Niños <1 año o >10 años Adultos >30 años
SEXO	Femenino (LAL infantil)	Masculino
LEUCOCITOS	<50.000 niños <25.000 adultos	>100.000 niños >25.000 adultos
FENOTIPO	PreB CALLA +	ProT ProB CALLA -
CITO-GENÉTICA	Hiperdiploidía (>50 cromosomas) Índice DNA>1,15 t(12;21)	Hipodiploidía (<46 cromosomas) t(9;22) (BCR/ABL) t(4;11) (ALL1/AF4) o reordenamientos MLL Cariotipo complejo
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Rápida	Lenta
ENFERMEDAD RESIDUAL	Baja	Alta o persistente

Tabla 5. Factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda.

Seguimiento de la LLA: De acuerdo a la GPC, una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasará a vigilancia durante dos años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar.

Tema 10

Síndromes mielodisplásicos

Concepto

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre pluripotencial o *stem cell*, caracterizadas por:

- Alteraciones morfológicas de las células (dishemopoyesis).
- Citopenias.
- Edades avanzadas (>50 años), ligero predominio en varones.
- Es frecuente que evolucionen a una LA mieloblástica.

Etiología

- Idiopático (90 %).
- Secundario (10 %).
  - Genéticos.
    Anemia de Fanconi, síndrome de Bloom,...
  - Adquiridos.
    Fármacos (citostáticos, isoniacida –altera el metabolismo de la piridoxina–), radiaciones, SIDA, enfermedades inflamatorias, neoplasias (frecuente tras el tratamiento de un mieloma múltiple).

Muchos de estos SMD asocian trastornos en la síntesis del hem y de las porfirinas que producen una eritropoyesis ineficaz, un aumento del depósito de hierro celular (exceso relativo) y precursores eritroides anormales en médula ósea (aumento de sideroblastos en anillo).

Casos clínicos

Edad avanzada
Alt. morfológicas sangre periférica
Anemia macrocítica/Vitamina B_{12} y fólico normales
Dx: aspirado de médula ósea

Clasificaciones

Clasificación FAB (ver tabla 1)

- Anemia refractaria simple (ARS).
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA).
  Depósito de hierro de forma anular alrededor del núcleo (tinción de Perls). Es el síndrome mielodisplásico más benigno.
- Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB).
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t).
  La variedad de peor pronóstico.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
  Monocitosis en sangre periférica.

Recuerda que...

Sideroblastos en anillo:
Tratamiento isoniacida
Intoxicación alcohólica aguda
Saturnismo
Síndrome mielodisplásico

Clasificación OMS (ver tabla 2 en la página siguiente)

En la clasificación actual de la OMS se introducen una serie de cambios importantes:

1. La entidad AREB-t DESAPARECE al considerarse como LEUCEMIA AGUDA toda aquella entidad con mas de un 20 % de blastos (realmente la AREB-t tiene el mismo pronóstico y se trata igual que una LAM).
2. Se introduce una entidad nueva llamada **síndrome 5q-** que corresponde a un síndrome mielodisplásico de buen pronóstico típico de mujeres que cursa con trombocitosis y megacariocitos unilobulados.
   El tratamiento se hace con Lenalidomida.
3. La LMMC pasa a formar parte de una nueva entidad intermedia llamada Síndromes Mieloproliferativos/Mielodisplásicos.

		ARS	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
SANGRE PERIFÉRICA	ANEMIA	+	+	+	+	+
	MONOCITOS (X 10^9/L)	<1	<1	<1	Indiferente	≥1
	BLASTOS	<1 %	<1 %	<5 %	≥5 %	<5 %
MÉDULA ÓSEA	BLASTOS	<5 %	<5 %	5-20 %	21-30 %	<20 %
	BASTONES DE AUER	No	No	No	Sí/No	No
	DISMIELOPOYESIS	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	SIDEROBLASTOS EN ANILLO	≤15 %	>15 %	Indiferente	Indiferente	Indiferente

Tabla 1. Clasificación de los SMD por la FAB.

	BLASTOS SP	BLASTOS MO	SIDEROBLASTOS EN ANILLO	DISPLASIA
AR SIMPLE	<1 %	<5 %	≤15 %	Sólo eritroide
AR SIDEROBLÁSTICA	<1 %	<5 %	>15 %	Sólo eritroide
CITOPENIA REFRACTARIA CON DISPLASIA MULTILINEAL	<1 %	<5 %	Indiferente	Al menos de 2 líneas hematopoyéticas
AREB TIPO 1 TIPO 2	1-10 % 11-20 %	5-10 % 11-20 %	Indiferente	Indiferente
SÍNDROME 5Q-	<5 %	<5 %	Indiferente	Indiferente
SMD INCLASIFICABLE	<1 %	<5 %	Indiferente	Sólo 1 línea

Tabla 2. Clasificación de los SMD por la OMS.

Clínica

El curso de estas enfermedades suele ser indolente y progresivo.

- Síndrome anémico.
- Infecciones.
- Trastornos hemorrágicos (por la trombopenia).
- Otros.
  Síndrome constitucional, hemosiderosis (por depósito de hierro, sobre todo en la ARSA).

Diagnóstico

Se sospecha ante una anemia que no responde a los tratamientos habituales. Si, además, se acompaña de un aumento de ferritina en sangre y de la saturación de la transferrina, pensar en una ARSA.

- **Sangre periférica**:
  - Anemia normocítica o macrocítica, diseritropoyesis con alteraciones funcionales (p. ej., trastornos enzimáticos).
  - Leucopenia (excepto en la LMMC, que existe leucocitosis y monocitosis) con alteraciones morfológicas (disgranulopoyesis) como hipogranulación (o pseudo-pelger) y déficits enzimáticos (fosfatasa alcalina,..).
  - Trombopenia con distrombopoyesis (micro-megacariocitos) y alteraciones funcionales. El síndrome 5q- cursa con trombocitosis.
- **Médula ósea**.
  Normo o hipercelular (a veces, hipocelular). Diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis. Ante la sospecha de un SMD hay que realizar un aspirado para descartarlo.
- **Citogenética** (50 % de casos).
  Algunas se relacionan con un curso clínico agresivo (trisomía 7, trisomía 8).

Recuerda que...

Para confirmar el diagnóstico se debe encontrar dispoyesis ≥10 % de una o más líneas celulares.

Índice pronóstico para síndromes mielodisplásicos-IPSS

Utiliza el porcentaje de blastos en médula ósea, el cariotipo y la presencia de citopenias. La puntuación de estas categorías se suma y define 4 grupos de riesgo **(ver tabla 3)**:

- Riesgo bajo: 0 puntos.
- Riesgo intermedio-1: 0,5-1 punto.
- Riesgo intermedio-2: 1,5-2 puntos.
- Riesgo alto: ≥2,5 puntos.

PUNTUACIÓN	BLASTOS EN MO (%)	CARIOTIPO	N.º DE CITOPENIAS (*)
0	<5	Bueno (normal, -Y, del[5q], 20q-)	0-1
0,5	5-10	Intermedio (otros)	2-3
1,0	-	Malo (complejo o cromosoma 7)	
1,5	11-20		
2,0	21-30		

MO = médula ósea.
*Las definiciones de citopenias son: Hb <10 g/dl, neutrófilos <1.800/µl, plaquetas <100.000/µl.

Tabla 3. Índice pronóstico para síndromes mielodisplásticos.

Tratamiento

SMD de bajo riesgo

- Soporte transfusional (eritrocitos, plaquetas).
  Se realiza quelación de hierro con nuevos quelantes orales (desferasirox) para evitar la sobrecarga debido al gran número de transfusiones.
- Factores estimulantes del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF), granulomonocíticas (GM-CSF) y eritropoyetina (EPO).

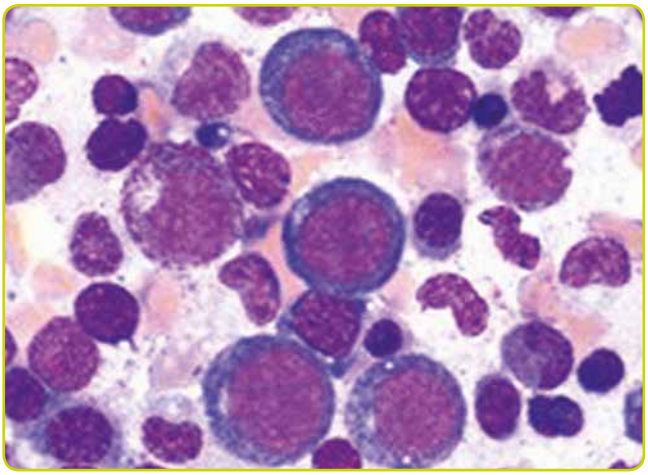


Figura 1. Médula mielodisplásica.

- Inmunosupresores.
  Globulina antitimocítica (ATG), ciclosporina A (CsA).
- Vitamina B_6.
  En casos excepcionales se produce respuesta (en la ARSA).

SMD de alto riesgo o secundario

- Pacientes <60 años.
  Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es el único tratamiento curativo.
- Pacientes >60 años con buen estado general.
  QT intensiva (tipo LMA).
- Pacientes >60 años que no toleren QT intensiva.
  Tratamiento de soporte (transfusiones, antibióticos…). En casos seleccionados con aceptable estado general y <30 % de blastos en M.O. se utiliza la **5-azacitidina s.c (5-AZA)**.

La mayoría de pacientes son ancianos y/o presentan mal estado general, lo que impide utilizar el trasplante y la QT intensiva (tratamientos más eficaces).

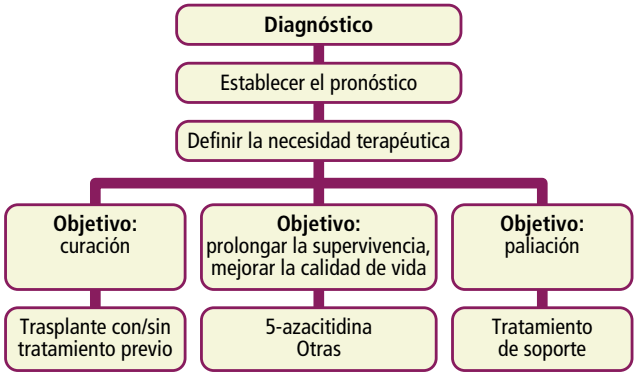


Figura 2. Algoritmo de manejo del síndrome mielodisplásico.

Pronóstico

Los principales factores pronósticos son el porcentaje de blastos en médula ósea, el cariotipo y el grado de citopenia. La **AREB-t** es la de **peor pronóstico** (es una leucemia aguda con >20 % blastos). Un tercio de los casos evolucionan a una leucemia aguda, que suele ser mieloblástica (recuerda que las leucemias agudas secundarias tienen peor pronóstico que las de novo).

Recuerda que...

Debemos sospechar un SMD en todo anciano con anemia y VCM elevado.

Ni en el SMD ni en la talasemia mayor se debe dar hierro. En ocasiones incluso, es aconsejable el uso de quelantes como el desferasirox para evitar su acúmulo por las transfusiones repetidas.

Tema 11

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de una o varias series hematopoyéticas debido a la mutación de la célula madre pluripotencial. Las entidades reconocidas dentro de este grupo son:

- Policitemia vera (PV).
  Predomina la proliferación de la serie roja.
- Leucemia mieloide crónica (LMC).
  Predomina la serie blanca. La más frecuente.
- Trombocitemia esencial (TE).
  Predomina la serie megacariocítica.
- Mielofibrosis con metaplasia mieloide o idiopática.
  Predomina la formación de tejido fibroso.

En general, se producen en edades medias de la vida, sin causa conocida y el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). No obstante, suelen ser patologías de larga supervivencia y el tratamiento médico consigue mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Por ello, dada la morbimortalidad relacionada con el TPH alogénico, su empleo en estas patologías es anecdótico y no se considera en ningún caso la primera línea de tratamiento.

11.1. Policitemia vera

Definición

La policitemia vera (enfermedad de Vázquez-Osler) es un SMPC resultado de la proliferación anómala de una célula madre pluripotencial que da lugar a:

- Hemopoyesis clonal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, predominando con mucho la hiperplasia eritroide.
  Aumento de la **masa eritocitaria**, de la hemoglobina (Hb) y del hematocrito.
- **Disminución** secundaria de la **eritropoyetina** (lo que permite diferenciarla de las poliglobulias secundarias).

Clínica

En muchos casos es asintomática (hallazgo casual en una analítica de control).

- **Síntomas inespecíficos**.
  Prurito generalizado (por ↑ de niveles de histamina), sudoración nocturna, pérdida de peso (hipermetabolismo), gota, epigastralgias.
- **Trombosis** arteriales y venosas por la hiperviscosidad sanguínea.
  Ejemplo: trombosis de las venas suprahepáticas (hepatomegalia dolorosa con ascitis).
- **Hemorragias**.
  Consecuencia de la alteración de la función plaquetaria.
- **Insuficiencia vascular periférica**.
  Enrojecimiento, cianosis, eritromelalgia, dolor de reposo en piernas y pies que empeora por la noche.
- **Síntomas neurológicos**.
  Por disminución del flujo sanguíneo por hiperviscosidad, trombosis y hemorragias. Presentan cefalea, acúfenos, vértigo, hipertensión arterial,...

En la **exploración física** pueden presentar eritrosis (coloración rojiza de la cara), esplenomegalia (30-60 %) –a diferencia de las poliglobulias secundarias– y hepatomegalia (25 %).

Casos clínicos

Hb, hto y masa eritrocitaria ↑
EPO ↓
$SatO_2$ ≥92 %

Recuerda que...

La **eritromelalgia** es una enfermedad **contraria al Raynaud**: crisis de hiperemia y dolor tras exposición al calor, con sudoración y parestesias. La clínica mejora con el frío. Se trata de un trastorno benigno que no precisa de tratamiento, salvo evitar la exposición al calor. Aparece en edades medias de la vida y se asocia a trastornos hematológicos como la **policitemia vera** o **trombocitemia esencial**, en los que el tratamiento con aspirina es útil.

Pruebas complementarias

- Laboratorio.
  - Serie roja.
    ↑ n.º eritrocitos, Hb y Hto con VCM ↓ (ferropenia por ↑ de eritropoyesis).
  - Serie blanca.
    ↑ leucocitos (80 % de casos), sobre todo de los neutrófilos.
  - Serie megacariocítica.
    ↑ plaquetas con alteración de la función plaquetaria.
  - Aumento de ácido úrico, vitamina B_{12} y LDH.
  - Niveles de eritropoyetina bajos o normales.
- Médula ósea.
  Hiperplasia de las tres series, con predominio de la eritroide.
- **Mutación de JAK-2**.
  Recientemente se ha descrito una mutación en esta proteína que permite el crecimiento de las colonias eritroides en ausencia de EPO. Esta mutación se detecta en más del 95 % de las policitemias vera y en ninguna de las eritrocitosis secundarias, siendo un arma diagnóstica esencial y una futura diana terapéutica.

Criterios diagnósticos de la OMS

Criterios mayores

- Hb >18,5 en varones o >16,5 en mujeres.
- Presencia de la mutación del gen JAK2 en exón 14 u otra mutación similar como es la del exón 12.

Criterios menores

- Biopsia de médula ósea hipercelular con hiperplasia prominente de la serie roja sobre blanca y megacariocítica.
- EPO sérica por debajo del nivel normal.
- Crecimiento endógeno de colonias eritroides.

Para el diagnóstico de policitemia vera se necesitan:

- Dos criterios mayores + un criterio menor.
- O si JAK2 negativo:
  Un criterio mayor + dos criterios menores.

Tratamiento

En casos **leves**: **sangrías** (flebotomías) para mantener un hematocrito alrededor del 42-45 %. Las sangrías permiten, al principio, disminuir la viscosidad y normalizar la masa eritrocitaria. Posteriormente, además de reducir la masa eritrocitaria, producen un déficit de hierro que impide el aumento rápido de la masa de los eritrocitos. Tanto las flebotomías como el déficit de hierro asociado, producen una trombocitosis reactiva, que no se correlaciona con las trombosis.

En casos graves (si gran sintomatología): QT citorreductora (hidroxiurea).

Evolución

La principal causa de muerte es la trombosis (1/3 de casos), sobre todo venosas (al igual que en la HPN) y también las hemorragias.

	CARACTERÍSTICAS
FASE ASINTOMÁTICA	Esplenomegalia, eritrosis aislada, trombocitosis aislada
FASE SINTOMÁTICA	Manifestaciones clínicas
FASE INACTIVA	Menor necesidad de sangrías o quimioterapia
FASE DE AGOTAMIENTO (METAPLASIA MIELOIDE POST-POLICITÉMICA)	El 10-20 % de pacientes a los meses o años del diagnóstico presentan ↓ de la masa eritrocitaria por fibrosis medular progresiva Supervivencia mediana de 3 años
LMA*	El 50 % sin fase de agotamiento previa
Supervivencia mediana sin tratamiento: 2 años Supervivencia mediana con tratamiento: 10-15 años	

*Excepcionalmente evoluciona a una leucemia aguda linfoblástica. Es más frecuente si ha llevado tratamiento con citostáticos (busulfán, clorambucil,...).

Tabla 1. Fases evolutivas de la policitemia vera.

Poliglobulias

Se denomina poliglobulia o eritrocitosis al exceso de masa eritrocitaria total del organismo: varón>36 ml/kg y mujer>32 ml/kg. El aumento de glóbulos rojos de tamaño normal produce un aumento de la masa o volumen eritrocitario, que ocasiona hiperviscosidad sanguínea, dificultad de flujo intravascular y disminución del aporte de oxígeno a los tejidos.

Recuerda que...

↑ apropiado de EPO: ocurre en situaciones de hipoxemia arterial (saturación <92 %). El tabaco es la causa más frecuente de poliglobulia y produce un aumento de la concentración de carboxihemoglobina, ineficaz para transportar O_2. Por lo tanto, los sujetos que fuman más de 20 cigarrillos al día tienen cifras de hemoglobina más altas.

Una de las diferencias fundamentales entre la policitemia vera y las poliglobulias secundarias es que, en la primera, existe leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia. Para diferenciar la PV de una poligobulia secundaria a insuficiencia respiratoria, la prueba más importante es la saturación arterial de oxígeno.

El tratamiento de las poliglobulias secundarias son las sangrías cuando el hematocrito es superior al 60 % en varones y al 55 % en mujeres.

VALORES DE SERIE ROJA INDICATIVOS DE ERITROCITOSIS		
	HOMBRE	**MUJER**
ERITROCITOS (X 10^{12}/L)	>5,90	>5,10
HEMATOCRITO (L/L)	>0,50	>0,45
HEMOGLOBINA (G/DL)	>17,5	>15,3

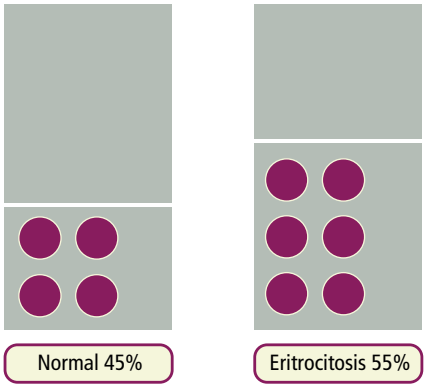


Tabla 2. Eritrocitosis.

(Ver tabla 3 en la página siguiente)

11.2. Leucemia mieloide crónica (importante)

Casos clínicos

Leucocitosis con células inmaduras/maduras
Esplenomegalia
t(9,22)/reordenamiento bcr-abl

Definición

La leucemia mieloide crónica es un SMPC clonal caracterizado por un aumento exagerado de la serie mieloide con marcada leucocitosis. Es el síndrome mieloproliferativo crónico más frecuente (15 % de todas las leucemias) y es característica la presencia del cromosoma Filadelfia y/o el reordenamiento bcr/abl, que codifica la oncoproteína p210 (tirosina cinasa). Es la leucemia crónica más frecuente en México.

Clínica

La edad clásica de presentación es arriba de 60-65 años. Sin embargo en México, al igual que en la mayoría de los países en vías de desarrollo, la media de edad es 40 años. Puede ser

<table>
<tr><td>POLI-GLOBULIA RELATIVA O FALSA</td><td colspan="2">↑ de la concentración de eritrocitos debido a una disminución del volumen plasmático: microcitosis (ß talasemia minor), síndrome Gaisböck o pseudoeritrocitosis de estrés o policitemia espuria, hemoconcentración (deshidratación), feocromocitoma suprarrenal, HTA,...</td></tr>
<tr><td rowspan="4">POLI-GLOBULIA VERDA-DERA</td><td>Poliglobulia primaria</td><td>P. vera
Otras</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Poliglobulia secundaria (2.ª al ↑ de eritro-poyetina)</td><td>↑ apropiado de EPO:
hipoxia sistémica:
- Enf. cardiovascular, respiratoria (EPOC)
- Altura
- Hemoglobinopatías con ↑ afinidad O_2
- Tabaco
- Hipoxia renal: hidronefrosis, poliquistosis</td></tr>
<tr><td>↑ inapropiado de EPO: neoplasias:
- Carcinoma renal (el más frecuente), hemangioblastoma cerebeloso, hepatocarcinoma, carcinoma de ovario, mioma uterino, feocromocitoma
- Postrasplante renal</td></tr>
<tr><td>Otras:
- Exceso de corticoides o andrógenos
- EPO exógena</td></tr>
</table>

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las policitemias.

un hallazgo casual en una analítica (asintomático en el 50 % de los pacientes) o tener manifestaciones clínicas:

- **Constitucionales**.
  Debidos al hipermetabolismo secundario a la mieloproliferación (disnea de esfuerzo, astenia, fiebre, sudoración,...).
- **Hepatoesplenomegalia** por infiltración (en >90 % de casos) que produce molestias abdominales.
  Suele guardar relación con el número de leucocitos.

Además puede acompañarse de un **síndrome anémico** y diátesis hemorrágica, dolores óseos, hiperuricemia con cólicos renales o gota,...

Diagnóstico

- Laboratorio.
  - Disminución de enzimas como la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG ↓) –igual que en la HPN–, mieloperoxidasa, lactoferrina,...
  - Aumento de ácido úrico, vitamina B_{12} y LDH (igual que en el resto de SMPC).
- Sangre periférica.
  - Serie blanca.
    Leucocitosis con neutrofilia y basofilia, y ausencia de hiato (es decir, presencia de células en todos los estadios madurativos: promielocitos, mielocitos, metamielocitos, a diferencia de las leucemias agudas, donde hay blastos). Además: basófilos, eosinófilos, blastos y monocitos.
  - Serie roja.
    Anemia normocítica-normocrómica.
  - Serie megacariocítica.
    Lo más frecuente es la presencia de trombocitosis.
    Trombopenia –normal– trombocitosis.
- **Médula ósea**.
  Hipercelular con una relación mieloide/eritroide 10:1 (normal 2-3:1). Blastos <5 %.
- **Citogenética de médula ósea**.
  Presencia del cromosoma Filadelfia (95 % de casos), reflejo de la translocación 9:22, que produce la unión del oncogén bcr del cromosoma 22 con el oncogén abl del cromosoma 9. Como consecuencia se obtiene un híbrido anormal: bcr/abl, que da lugar a la síntesis de una proteína (p210) con actividad tirosin-kinasa aumentada. El cromosoma Filadelfia en la LMC está presente en las células de la serie mieloide, en los precursores de las otras dos series y en los linfocitos (20 % de casos), sobre todo B.
- **Biología molecular**.
  Reordenamiento bcr/abl positivo (puede ser positivo en aquellos con el cromosoma Filadelfia negativo).

Evolución

- Fase **crónica** (95 % al diagnóstico).
  El curso habitual de la LMC suele ser una fase crónica de 3-4 años seguida de una fase más agresiva o de transformación.
- Fase de **aceleración** (40-45 % de LMC).
  Se caracteriza por la aparición de fiebre y/o sudoración nocturna inexplicables, dolores óseos persistentes, aumento de la hepatoesplenomegalia, basofilia, aumento del porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica (entre el 10 y 19 %) o aparición de nuevas anomalías cromosómicas (trisomía 8, 19...) y trombocitopenia <100.000 o trombocitosis >1 millón (siendo esta última lo más frecuente).
- Fase **blástica** o de **leucemia aguda** –LA– (en el 60 % de pacientes).
  Blastos >20 % en sangre periférica o grandes focos de blastos en médula ósea. El 80 % evolucionan a LA mieloblástica y el 20 % a LA linfoblástica. Esta leucemia, al ser secundaria a otro proceso, es más agresiva que las de aparición de novo y, a diferencia de éstas, la LA mieloblástica no presenta cuerpos de Auer.

Tratamiento

- **Tratamiento de primera línea**.
  Imatinib, **nilotinib** o **dasatinib** (inhibidores de la tirosín-kinasa p210), de forma indefinida. Imatinib se utiliza más por su menor precio, y porque nilotinib y dasatinib pueden usarse como segunda línea tras fracaso con imatinib.
- **Tratamiento de segunda línea**.
  En pacientes refractarios o intolerantes a imatinib se emplean inhibidores de tirosín-kinasa más potentes: nilotinib, dasatinib.
- **TPH** (alotrasplante).
  Es el único tratamiento curativo (elimina el clon Filadelfia positivo) y se obtienen mejores resultados si se realiza en los dos primeros años de la enfermedad, en jóvenes (≤40 años) y en fase crónica.
- **Interferón alfa** (± Arabinósido de Citosina o Ara-C).
  En desuso, salvo en pacientes embarazadas.
- **Terapia de soporte**.
  Citostáticos (hidroxiurea, busulfán, ciclofosfamida), transfusiones, leucoféresis (si hay muchos leucocitos), irradiación esplénica, alopurinol (para la hiperuricemia),...

La supervivencia media desde el diagnóstico es de 5-7 años. La fase BLÁSTICA tiene mal pronóstico (supervivencia media de 4-6 meses), sobre todo si se transforma en una LA mieloblástica.

Se denomina remisión citogenética completa a la desaparición del cromosoma Filadelfia (en los pacientes que lo presentaban).

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
Edad avanzada
Esplenomegalia gigante
Anemia severa
↑↑ células blancas en sg. periférica
Trombocitosis severa (700 x 10^9/l)
↑↑ blastos en sg. periférica y m.o
Aparición de nuevas alteraciones citogenéticas

Tabla 4. Factores desfavorables en la leucemia mieloide crónica.

11.3. Trombocitemia esencial

Definición

Es un SMPC caracterizado por una hiperplasia megacariocítica en médula ósea con aumento de plaquetas en sangre periférica.

Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial de la OMS:

- Cifra de plaquetas mayor o igual a 450.000/mm^3.
- Exclusión de causa de trombocitosis reactiva.
- Exclusión de los demás SMP crónicos y SMD.
- Mutación de JAK2 (es positiva en el 50 %).

Para el diagnóstico de la trombocitemia esencial es fundamental descartar el resto de síndromes mieloproliferativos crónicos.

Clínica

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las **trombosis**, sobre todo, y las **hemorragias** (por alteración de la función plaquetaria). No existe relación entre la cifra de plaquetas y la gravedad de las complicaciones trombóticas.

- **Trombosis**.
  - SNC.
    Infarto cerebral, accidente isquémico transitorio (AIT),...
  - Corazón.
    Infarto agudo de miocardio (IAM), angina,...
  - Sistema vascular periférico.
    - Grandes vasos.
      Claudicación intermitente, trombosis.
    - Pequeños vasos.
      - Eritromelalgia.
      - Isquemia digital.
- **Abortos**.
- **Hemorragias**.
  Sobre todo en tubo digestivo (mucosas).
- **Esplenomegalia** secundaria a infiltración o hemopoyesis extramedular.

Excepcionalmente puede evolucionar a una leucemia aguda (<1 % de casos).

Diagnóstico

- **Laboratorio**.
  Trombocitosis. Además: ↑ de ácido úrico, B_{12}, LDH y potasio (igual que todos SMPC). Agregación plaquetar anormal.
- **Sangre periférica** y **médula ósea**.
  El tamaño y el volumen de las plaquetas pueden estar alterados (hipogranulación, atípias).
- **Mutación JAK-2**.
  Se detecta en casi la mitad de los casos de TE y parece diferenciar a un subgrupo de TE con una evolución desfavorable, parecida a los casos de policitemia vera, con mayor clínica de trombo-hemorragia y mayor tendencia a la fibrosis o leucemización.

Tratamiento

- **Hidroxiurea**.
  Citostático que inhibe la síntesis de DNA. Es el fármaco de **primera línea**. Se cree que tiene cierto riesgo leucemógeno (3,5-10 % de casos).
- **Anagrelide** (disminuye la proliferación de megacariocitos).
  Se utiliza en pacientes refractarios o intolerantes a hidroxiurea. Cardiotóxico.
- **Interferón alfa** (ausencia de efecto leucemógeno, por lo que también se usa en jóvenes).
- **Antiagregantes plaquetarios** (AAS).
  No trata la trombocitemia esencial, sino que se utiliza para reducir la incidencia de trombosis.

Recuerda que...

No se realiza esplenectomía porque aumentaría la trombocitosis (recuerda que la esplenectomía es una causa de trombocitosis reactiva).

11.4. Mielofibrosis idiopática o metaplasia mieloide agnogénica

Definición

Es un SMPC clonal caracterizado por una intensa fibrosis de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y **leucoeritroblastosis** en sangre periférica, no atribuibles a ninguna causa conocida. Aparece en personas de edad media y su etiología es desconocida. Es el más raro de todos los síndromes mieloproliferativos. Existe presencia simultánea en sangre de elementos inmaduros eritroides y mieloides, y en poco tiempo se desarrolla **pancitopenia**.

Fisiopatología

Inicialmente se produce una proliferación de megacariocitos en médula ósea que, con su muerte, hacen que se liberen factores estimuladores de fibroblastos responsables de la **mielofibrosis**. Además se liberan sustancias, como el factor 4 plaquetario, que impiden la degradación del tejido conjuntivo.

El tejido fibroso desplaza las células germinales pluripotenciales a otros órganos como el hígado y el bazo, con hematopoyesis extramedular (**metaplasia mieloide**) **(ver figura 1 en la página siguiente)**.

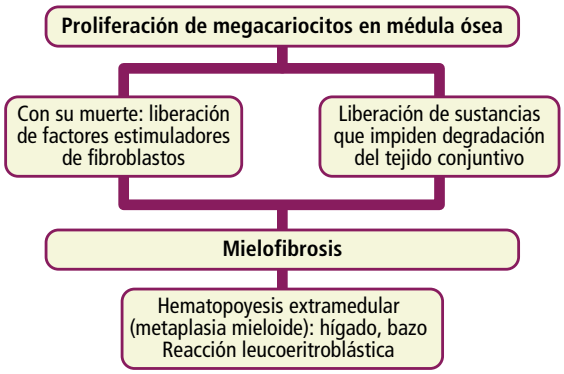

Proliferación de megacariocitos en médula ósea
Con su muerte: liberación de factores estimuladores de fibroblastos
Liberación de sustancias que impiden degradación del tejido conjuntivo
Mielofibrosis
Hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide): hígado, bazo
Reacción leucoeritroblástica

Figura 1. Etiopatogenia de la metaplasia mieloide.

Clínica

Una tercera parte de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico.

- Síndrome anémico.
- Síndrome constitucional (por el hipermetabolismo secundario a la mieloproliferación).
- **Esplenomegalia** importante por metaplasia mieloide (>90 %).
  Produce molestias abdominales.
- Hepatomegalia (50 %).
  Produce hipertensión portal y ↑ de la esplenomegalia.
- Lesiones óseas esclerosas por la fibrosis medular (25-50 %), sobre todo en regiones proximales de huesos largos y en esqueleto axial.

Diagnóstico

- Sangre periférica (SP).
  - Anemia, **dacriocitos** o eritrocitos en lágrima.
  - Síndrome leucoeritroblástico.
  - Leucopenia-leucocitosis; trombopenia-trombocitosis.
  - ↑ de ácido úrico, B_{12} y LDH (igual que todos los SMPC).
- **Médula ósea**.
  El aspirado suele ser seco (sin grumo) debido a la intensa fibrosis. Con la biopsia se observan fibras colágenas y reticulínicas.
- **Alteraciones citogenéticas** (las más frecuentes: 13q-, 20q, +8).

PANCITOPENIA + ESPLENOMEGALIA
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Mielofibrosis
Tricoleucemia
Linfomas no Hodgkin
Cirrosis con hipertensión portal
Leishmaniasis
Enfermedad de Gaucher

Tabla 5. Pancitopenia + esplenomegalia. Diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

Es muy importante descartar otras causas de mielofibrosis:

- Otros síndromes mieloproliferativos (PV, LMC, TE).
- Síndromes mielodisplásicos.
- Mielofibrosis aguda.
  Leucemia aguda megacarioblástica (M7).
- Infiltración medular por neoplasia hematológica (linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mastocitosis, tricoleucemia) o sólida (cáncer de mama, próstata).
- Otras entidades con fibrosis reactiva.
  TBC diseminadas, LES, Paget óseo,...

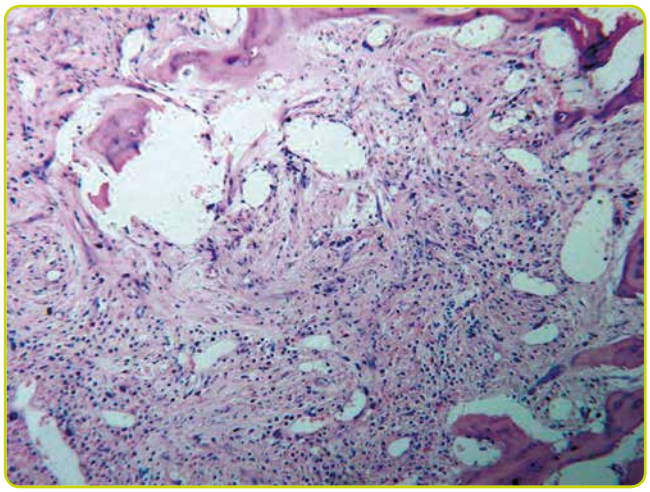


Figura 2. Aspecto de la médula en la mielofibrosis.

Tratamiento

- Pacientes asintomáticos.
  Abstención terapéutica.
- Pacientes sintomáticos.
  - Hidroxiurea.
    Sólo se usa en la primera fase proliferativa, para controlar la proliferación (leucocitosis, trombocitosis,...). Posteriormente la tendencia es a la pancitopenia y no se usa.
  - Trasplante de médula ósea.
    Es el único tratamiento definitivo.
  - Ruxolitinib.
    Fármaco recientemente aprobado para mielofibrosis secundarias y para mielofibrosis primaria con anemia y esplenomegalia masiva.
  - Tratamiento de soporte.
    Transfusiones, esplenectomía (si gran esplenomegalia).

Pronóstico

Se consideran factores de mal pronóstico: síndrome constitucional, hemoglobina <10 g/dl, leucopenia o leucocitosis intensa, blastos en SP ≥1 % y anomalías genéticas. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, las hemorragias y los accidentes vasculares.

Tema 12

Síndromes linfoproliferativos crónicos. Linfomas no Hodgkin.

Definición y clasificación

La actual clasificación de la OMS organiza las neoplasias de origen linfoide de la siguiente forma:

- **Neoplasias de precursores B o T**.
  Son las leucemias linfoblásticas o sus variantes de presentación linfomatosa llamados Linfomas no Hodgkin Linfoblásticos (B o T), frecuentes en gente joven y que suelen debutar como masa mediastínica.
- **Neoplasias maduras de origen B**.
  Son un grupo de entidades que presentan unas características clinicobiológicas específicas que están reflejadas en la tabla 1. Aquellas que se presentan con expresión periférica de forma predominante se les suele llamar Síndromes Linfoproliferativos Crónicos (LLC, Tricoleucemia, L. Prolinfocítica). Aquellas de manifestación predominantemente ganglionar son lo que tradicionalmente se han llamado Linfomas no Hodgkin. Sin embargo, esta diferenciación es más "terminológica" que real ya que hay LNH que tiene expresión periférica de forma típica (L. Manto, L. Esplénico), por eso la clasificación actual los incluye a todos como Neoplasias B maduras, independientemente de su forma de manifestación. Este grupo de enfermedades suponen el 90 % de las neoplasias linfoides, un 4 % de todas las neoplasias y son cuatro veces más frecuentes que el Linfoma de Hodgkin.
- **Neoplasias maduras de origen T y NK**.
  Son entidades que derivan de linfocitos T maduros (Tabla 1), mucho más infrecuentes que los LNH-B, suponiendo el 12 % de todos los LNH. Incluye entidades de clara manifestación en sangre periférica (síndromes Linfoproliferativos T: Leucemia de linfocitos grandes granulares, Leucemia/linfoma T del adulto, síndrome de Sézary) así como otros de afectación ganglionar primaria.

Etiología

- Inmunodeficiencias.
  - Congénitas.
    Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, …
  - Adquiridas.
    SIDA, trasplantes, tratamiento de enfermedades autoinmunes (LES, AR,..).
- Virus.
  VEB (linfoma de Burkitt, EH, linfomas en inmunodeficiencias), HTLV-I (leucemia-linfoma de células T del adulto).
- Tratamiento con radioterapia o quimioterapia.
- *Helicobacter pylori* (linfoma gástrico asociado a mucosas –MALT–).

Clasificación

De forma sencilla, podemos dividirlos según el grado de malignidad en:

- **Linfomas de bajo grado** (poco agresivos).
  Suelen estar diseminados en el momento del diagnóstico, tienen un crecimiento lento y son poco sintomáticos. La supervivencia media suele ser larga pero es difícil que alcancen la remisión completa porque tienen una baja sensibilidad a la QT (por la baja proliferación celular). Pueden transformarse a una forma histológica más agresiva.
- **Linfomas de alto grado** (muy agresivos).
  Son de rápido crecimiento y con mucha sintomatología. Aparecen metástasis en diversos órganos. El pronóstico es **malo** pero la remisión completa tras tratamiento se produce hasta en el 80 % de los casos.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	
Neoplasias de precursores de células B	- Leucemia/Linfoma linfoblástico B
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	- LLC-B/Linfoma linfocítico de célula pequeña - Leucemia prolinfocítica - Linfoma de células del manto - Linfoma linfoplasmocitoide (E. Waldenström) - Linfoma marginal esplénico - Leucemia de células peludas o Tricoleucemia - Linfomas tipo MALT - Linfoma marginal nodal - Linfoma folicular - Linfoma difuso de célula grande - Linfoma de Burkitt - Linfoma mediastínico - Linfoma primario de cavidades - Linfoma intravascular - Granulomatosis linfomatoide
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T	
Neoplasias de precursores de células T	- Leucemia/Linfoma linfoblástico T
Neoplasias de células T periféricas y células NK	- Leucemia de linfocitos grandes granulares - Leucemia Linfoma T del adulto - Síndrome de Sézary - Leucemia prolinfocítica T - Leucemia agresiva NK - Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo - Linfoma anaplásico de células grandes sistémico - Linfoma angioinmunoblástico - Linfoma T periférico sin clasificar - Linfoma extranodal t/NK tipo nasal - Linfoma tipo enteropatía - Linfoma hepatoesplénico - Linfoma tipo paniculitis - Linfoma blástico NK

Tabla 1. Clasificación de la OMS.

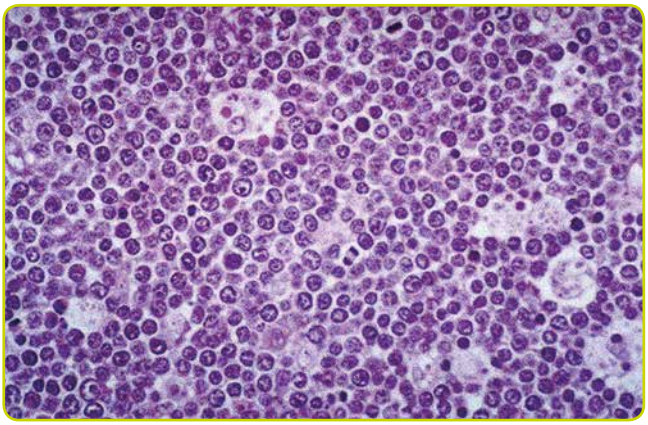


Figura 1. Linfoma de alto grado.

Clínica

El 90 % de los casos ocurren entre los 40 y 60 años de edad. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen de cada tipo específico de linfoma. Las **adenopatías** son el signo más frecuente. Además pueden presentar esplenomegalia, afectación de médula ósea, tracto digestivo,... Algunas de estas neoplasias afectan de forma típica la sangre periférica, son los llamados síndromes linfoproliferativos e incluyen a la LLC como la más frecuente, seguida de la Tricoleucemia, L. Esplénico, L. del Manto y L. Prolinfocítica.

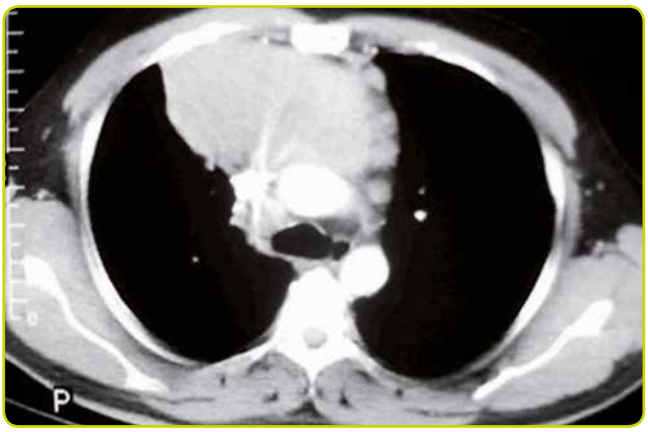


Figura 2. Afección mediastínica por linfoma.

Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse siempre en una **biopsia tisular**, si es posible, de un ganglio linfático. No se recomienda uso de BAAF (Biopsia por aspiración con aguja fina). Pueden presentar una paraproteína, sobre todo el linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma (IgM en el 30 % de los casos). Los síndromes linfoproliferativos con expresión periférica pueden ser estudiados en muestras de sangre. El diagnóstico debe incluir morfología de las células proliferantes, marcadores inmunológicos y translocaciones específicas.

La laparotomía no se utiliza como método de estadiaje, pero se realiza en el caso de adenopatías no accesibles o para disminuir la masa tumoral.

Tratamiento

El tratamiento es muy variable, dependiendo del subtipo histológico, el estadio, la edad, el estado general del paciente...

Recordad que, si el linfoma es de estirpe B, al tratamiento correspondiente se añadirá además rituximab.

- **Linfomas de bajo grado**.
  Abstención terapéutica (linfomas indolentes), radioterapia, quimioterapia ± trasplante de progenitores hematopoyéticos, otros (fludarabina, interferón alfa, cladribina).
- **Linfomas de alto grado**.
  Quimioterapia (CHOP, MACOP-B...) ± trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Linfomas gástricos** (asociados a infección por *Helicobacter pylori*).
  Tratamiento erradicador del germen.

Factores pronósticos

Para establecer el pronóstico de los linfomas de alto grado se utiliza el índice **IPI**, y para los de bajo grado (el paradigma es el linfoma folicular) el índice **FLIPI**.

El estadiaje suele utilizarse, como en el linfoma Hodgkin, con la clasificación de Ann-Arbor **(se estudia en el tema 14. Linfoma de Hodgkin)**.

IPI: "ELENA tiene linfoma"

E: edad >60 años
L: LDH elevada
E: estadio Ann-Arbor III-IV
N: número de áreas **extraganglionares** ≥2
A: afectación estado general: performance status (PS) ≥2

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional (linfomas de alto grado).

FLIPI: "HELEN tiene linfoma"
(Elena se ha "flipado" y se ha puesto el nombre en inglés)

H: hemoglobina <12 g/dl
E: edad >60 años
L: LDH elevada
E: estadio Ann-Arbor III-IV
N: número de áreas **ganglionares** ≥5

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (linfomas de bajo grado).

	E. HODGKIN	L. NO HODGKIN
SÍNTOMAS B AL DIAGNÓSTICO	++	+
INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA	-	+
ENFERMEDAD LOCALIZADA	+	-
DISEMINACIÓN LINFÁTICA	Contigua	A distancia
FACTOR PRONÓSTICO	Estadio	Histología

Tabla 4. Diferencias entre Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin.

Recuerda que...

De acuerdo a los lineamientos de la GPC una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasará a vigilancia por 2 años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar.

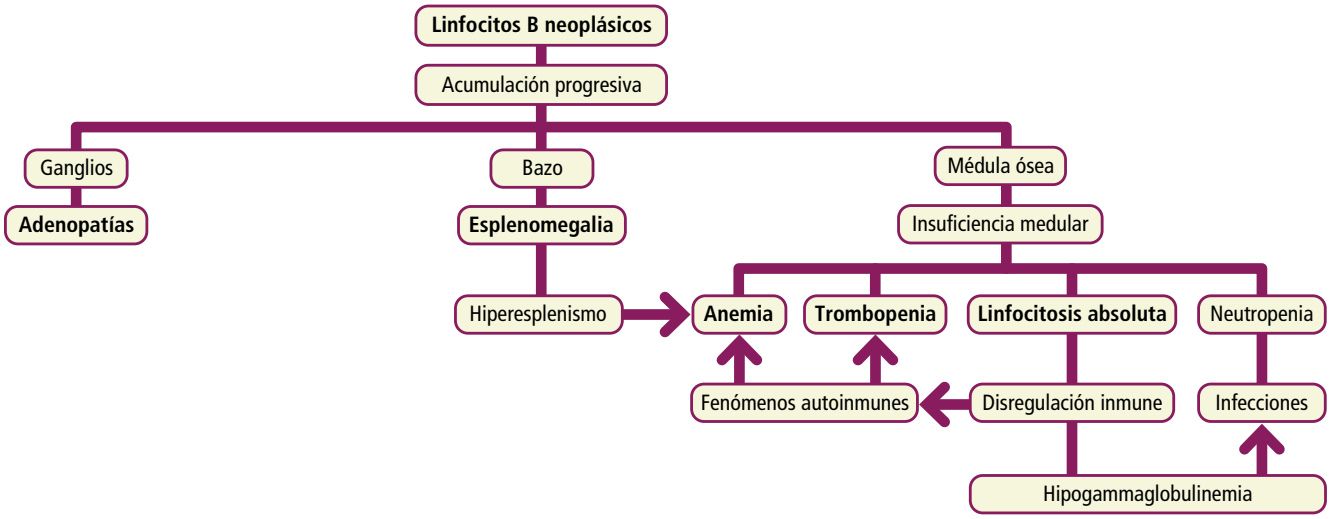


Figura 3. Etiopatogenia de la leucemia linfática crónica.

12.1. Leucemia linfática crónica (importante)

Definición

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos, normalmente de estirpe B, **inmunoincompetentes**. Se caracteriza por una invasión de sangre periférica y medular por linfocitos, y es de baja agresividad. Es la forma de leucemia más frecuente en los países occidentales, no así en México donde la LMC es la leucemia crónica más frecuente. Se presenta en edad adulta (mediana: 65 años) con ligero predominio en varones.

Clínica

En el 70 % de los casos se presenta de forma **asintomática** (hallazgo casual de una linfocitosis). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son debidas a la infiltración progresiva de la médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos por linfocitos, y a las alteraciones inmunológicas.

- Síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).
- Síndrome anémico.
  Puede deberse a tres causas: aplasia pura de células rojas de origen infiltrativo, anemia hemolítica autoinmune (Coombs +), e hiperesplenismo.
- Infecciones (sobre todo bacterianas y de foco pulmonar, aunque también por herpes virus y gérmenes oportunistas).
  Debidas a alteraciones de la inmunidad (hipogammaglobulinemia) y son la principal causa de muerte.
- Trombopenia.
  Origen infiltrativo o autoinmune.
- Adenopatías bilaterales y simétricas.
- Esplenomegalia y hepatomegalia.
- Infiltración de otros tejidos (piel, riñón, pulmón, SNC).
  Excepcional.
- Mayor riesgo de segundas neoplasias (carcinoma de piel, tracto digestivo y pulmón) y de fenómenos autoinmunes.

Casos clínicos

Edad avanzada
Linfocitosis, sombras Gümprecht
Tratamiento: abstención si asintomático

Datos analíticos

- **Biometría hemática** y **frotis de sangre periférica**.
  Leucocitosis, **linfocitosis** (**>85 %**, son linfocitos de pequeño tamaño y aspecto maduro con sombras de Gümprecht –linfocitos rotos por excesiva fragilidad–), anemia, trombopenia.
- **Médula ósea**.
  >30 % de linfocitos.
- **Citogenética** (alteraciones en el 80 % de los casos).
  Del (13q), trisomía 12,...
- **Inmunofenotipo**.
  De linfocitos B (CD19+, CD22+) con coexpresión de CD5, CD23, CD20 (débil).

Otros: **hipogammaglobulinemia** (por la inmunodeficiencia humoral), ↑ LDH, test de Coombs directo positivo, ↑ β2microglobulina. No suele aparecer banda monoclonal en sangre porque las células son bastante inmaduras como para secretar inmunoglobulinas.

Diagnóstico

- Linfocitosis mantenida (>5x10^9/l) por más de 3 meses.
- Morfología típica (con <10 % de células de aspecto inmaduro).
- Inmunofenotipo compatible (CD5, CD19, CD20 –débil– y CD23).
- Infiltración de médula ósea >30 % y/o biopsia medular compatible con LLC.

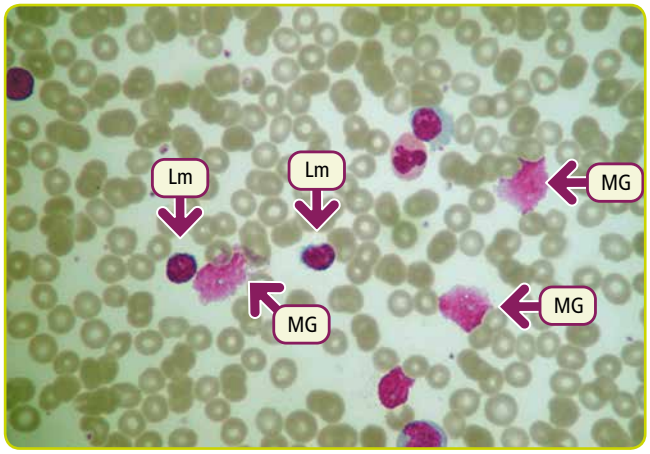


Figura 4. Frotis de leucemia linfática crónica. Manchas (sombras) de Gumprecht (MG) junto a linfocitos de tamaño pequeño y aspecto maduro (Lm). *Tomada de DTM, Diagnóstico y Tratamiento Médico. Marbán.*

Estadiaje

Estadios de BINET

BINET A	Hb ≥10 g/dl, plaquetas ≥100 × 10^9/l ≤2 áreas ganglionares* afectas
BINET B	Hb ≥10 g/dl, plaquetas ≥100 × 10^9/l ≥3 áreas ganglionares* afectas
BINET C	Hb <10 g/dl o plaquetas <100 × 10^9/l

*Áreas ganglionares: cabeza y cuello, axilar, inguinal, esplenomegalia y/o hepatomegalia palpable.

Tabla 5. Estadios de BINET de la leucemia linfática crónica.

Estadios de RAI

RAI 0	Linfocitosis en SP y MO	Bajo riesgo
RAI 1	Linfocitosis + adenopatías	Riesgo intermedio
RAI 2	Linfocitosis + espleno y/o hepatomegalia	
RAI 3	Linfocitosis + Hb <11 g/dl	Alto riesgo
RAI 4	Linfocitosis + plaquetas <100 × 10^9/l	

Tabla 6. Estadios de RAI de la leucemia linfática crónica.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes asintomáticos no se tratan (abstención terapéutica y realizar controles periódicos). El tratamiento sólo está justificado si existen **signos** o **síntomas** relacionados con la enfermedad (síntomas B, adenopatías progresivas, Binet B o C,.. etc.):

- Clorambucil.
  Pacientes con edad avanzada.
- Quimioterapia.
  CHOP, COP, clorambucil + prednisona.
- Análogos de las purinas.
  Fludarabina, cladribina (o 2-CdA).
- Bioterapia.
  Rituximab (anti-CD20), alemtuzumab (anti-CD52), ofatumumab (nuevo anti-CD20; se utiliza en casos refractarios a fludarabina o alemtuzumab, o si dichos fármacos no pueden usarse).
- Otros.
  Trasplante, radioterapia, esplenectomía,...

En pacientes con LLC que presenten del17p o TP53 está aprobado en primera línea **ibrutinib** e **idelalisib**. Estos fármacos también están aprobados en LLC refractaria o tras recaída; importante revisar el perfil de seguridad.

Evolución

La LLC puede transformarse en una leucemia prolinfocítica (>55 % de prolinfocitos en sangre periférica, mal pronóstico) o en el síndrome de Richter (transformación a un linfoma de células grandes de alto grado). Excepcionalmente puede derivar en una leucemia aguda linfoblástica o en un mieloma múltiple.

La mayoría de los pacientes fallecen por la propia neoplasia y por la situación de inmunodeficiencia humoral (infecciones).

Recuerda que...

Debemos sospechar LLC en todo anciano con linfocitosis absoluta.

Las leucemias crónicas (LLC, LMC y LMMC) cursan siempre con leucocitosis a diferencia de las leucemias agudas que no siempre lo hacen (leucemias aleucémicas).

La anemia inmunohemolítica que frecuentemente asocia la LLC no constituye un criterio para el estadiaje. Sí lo es la anemia mieloptísica que obedece a crecimiento tumoral a nivel de médula ósea. En esta fase mieloptísica es frecuente la trombopenia por el mismo mecanismo. Sin embargo, nunca tendremos leucopenia al tratarse de una leucemia crónica.

12.2. Tricoleucemia

Definición

La tricoleucemia es un síndrome linfoproliferativo **B** con unos rasgos clínicos y biológicos característicos. Es una enfermedad poco frecuente y entre los factores etiológicos se han descrito el benceno y las radiaciones. Es más frecuente en varones de edad media.

Casos clínicos

- Edad media
- Pancitopenia
- Linfocitos fosfatasa ácida resistente al tartrato
- Gran esplenomegalia
- Mielofibrosis (aspiado seco de MO)

Clínica

- Síndrome anémico, infecciones –*Legionella* y micobacterias– y hemorragias: derivados de la pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias que cursan con leucocitosis).
- **Esplenomegalia** (90 %).
  Se encuentra la mayor parte de la masa tumoral.
- Otras.
  Vasculitis (PAN), lesiones osteolíticas, fenómenos autoinmunes.
- Es rara la existencia de adenopatías.

Datos analíticos

- **Biometría hemática y frotis SP**.
  Es característica la existencia de una pancitopenia con anemia, neutropenia, **monocitopenia** y trombocitopenia. Los linfocitos son atípicos (con vellosidades citoplasmáticas en forma de "pelos"), y la linfocitosis suele ser moderada y no siempre está presente.
- **Médula ósea**.
  Se realiza biopsia porque el aspirado suele ser seco debido a la intensa **fibrosis** reticulínica medular.
- **Citoquimia**.
  Fosfatasa ácida resistente al tartrato positiva.
- **Marcadores inmunológicos**.
  La tricoleucemia es de origen B, así que expresa los marcadores pan-B de forma normal (CD19+, CD20+, CD22+, FMC7+)

destacando la alta intensidad de CD22 y la positividad para CD25 (activación). No expresa CD5 ni CD23 (típicos de LLC-B). Lo más típico, y casi exclusivo de esta entidad, es la expresión de CD103+.

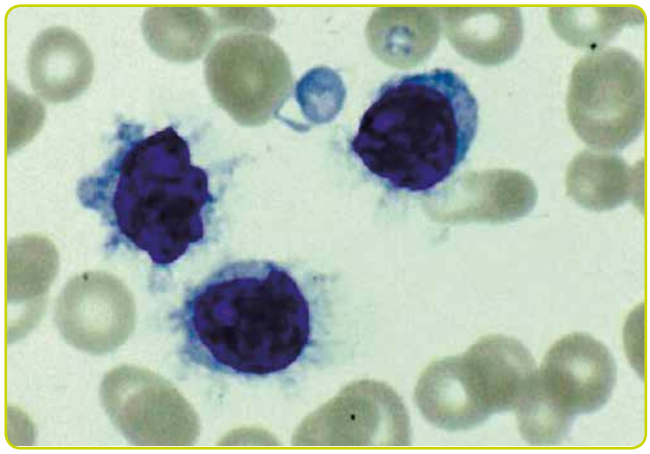


Figura 5. Células peludas.

Diagnóstico

- **Sospecha**.
  Varón de mediana edad con esplenomegalia y citopenias (monocitopenia).
- **Definitivo**.
  Morfología linfocitos en SP + biopsia médula ósea + marcadores inmunológicos.

Tratamiento

- **Análogos de las purinas** (cladribina o 2-CdA, desoxicoformicina –DCF– o pentostatina).
  Consiguen remisiones completas en >95 % de casos.
- **Esplenectomía**.
  Si esplenomegalia (>10 cm) e infiltración moderada de la médula ósea.
- **Interferón** α.
  Se utiliza previo a los análogos de las purinas en casos de citopenias severas.

Evolución

El curso suele ser crónico (supervivencia similar a la población general) pero una minoría (5 %) pueden evolucionar a una forma agresiva, que es de difícil control con quimioterapia.

Recuerda que...

La tricoleucemia se asocia a la PAN y a la infección por *Legionella*.

Las adenopatías no son un dato habitual en esta enfermedad.

12.3. Linfoma marginal esplénico

Es un LNH raro pero de los que con más frecuencia presentan leucemización. Dada la morfología de los linfocitos proliferantes (con prolongaciones a modo de "pelos") este linfoma anteriormente se conocía como Linfoma de linfocitos vellosos, y exige el diagnóstico diferencial con el otro síndrome linfoproliferativo de afectación periférica con células peludas, la tricoleucemia, ya que ambos tienen clínica y tratamiento completamente distintos.

Clínica

Se presenta como esplenomegalia con escasas o ninguna adenopatía. Se leucemiza con gran frecuencia en forma de linfocitos con prolongaciones vellosas.

Diagnóstico

Los linfocitos son pan-B positivos (CD19+, CD20+, CD22+) sin expresión de CD103 (a diferencia de la tricoleucemia) ni CD5 (a diferencia de LLC). La medula ósea NO presenta fibrosis (a diferencia de la tricoleucemia) pero sí infiltración nodular e intrasinusoidal. El bazo presenta infiltración de la pulpa blanca (a diferencia de la tricoleucemia, pulpa roja).

Tratamiento

En la mayoría de los casos es suficiente la realización de esplenectomía sin necesidad de administración de quimioterapia (a diferencia de la tricoleucemia, que precisa QT sin cirugía).

12.4. Linfoma folicular

Definición

Neoplasia de células B que derivan de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Es un linfoma de curso clínico indolente, frecuentemente con adenopatías de meses o años de evolución.

Etiopatogenia

En el 85-90 % de estos linfomas se encuentra la traslocación t(14;18) que implica al oncogén bcl-2, presente en el cromosoma 18q, sobreexpresando la proteína bcl-2, potente inhibidor de la apoptosis.

Histológicamente se caracteriza por:

- Células pequeñas o hendidas.
- Origen B.
  CD19+, CD20+, CD5-, CD43-, CD10+.

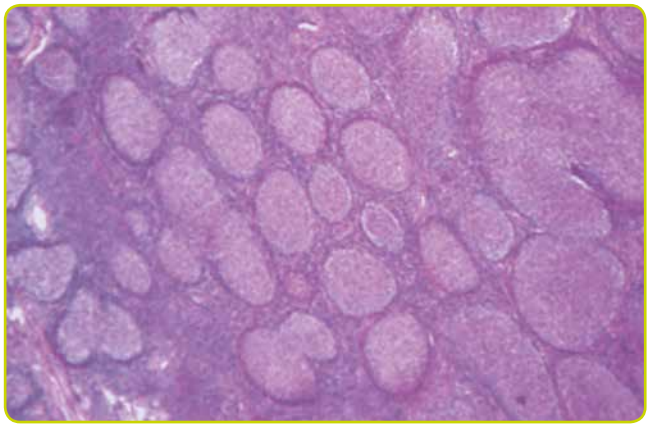


Figura 6. Biopsia de una adenopatía con linfoma folicular.

Clínica

Normalmente tiene un curso indolente, con aparición de adenopatías como alteración más frecuente, que suelen ser indoloras, móviles y simétricas. Un 25 % de los pacientes puede presentar esplenomegalia. Los síntomas generales tipo B (sudoración, fiebre, astenia, pérdida de peso) ocurren en menos de un 20 % de los pacientes.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar, sino múltiples opciones terapéuticas: abstención, radioterapia, quimioterapia... Este tipo de linfomas, así como otros indolentes o la LLC, presentan buena respuesta a la fludarabina. Para pacientes con linfoma folicular en recaída está aprobado idelalisib.

Evolución

La historia natural típica es un patrón de recaídas continuas con una sensibilidad a la quimioterapia que disminuye con las sucesivas recaídas. Puede regresar de forma espontánea pero de forma parcial y transitoria. Puede transformarse en un linfoma de alto grado (más agresivo) con mal pronóstico en un 20 % de los pacientes. En ocasiones se han descrito remisiones espontáneas.

12.5. Linfoma de células grandes

Linfoma que deriva de células B. Es el linfoma más prevalente en el mundo occidental y representa un tercio de los linfomas no Hodgkin. Se caracteriza por su curso agresivo.

Etiopatogenia

Aunque no se conoce de manera exacta se vincula con la presencia de inmunodeficiencias congénitas (síndrome de Wiskott-Aldrich) y adquiridas (trasplante de órganos, tratamiento con inmunosupresores, agentes alquilantes). También se relaciona con enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide). Otras causas relacionadas son el tratamiento con radioterapia o quimioterapia, o la infección por el VEB.

Histología

Se observa una invasión difusa del ganglio linfático por células grandes, similares al centroblasto o inmunoblasto, con origen en la célula B (CD20+, CD19+, CD79+). Se han decrito alteraciones moleculares del gen bcl-6 en un 30 % de estos linfomas y del bcl-2 en otro 20-30 %.

Figura 7. Afectación cutánea por linfoma de células grandes.

Clínica

Las adenopatías constituyen el modo de presentación más frecuente. En un 30-50 % existen manifestaciones extraganglionares con afectación del anillo de Waldeyer, tubo digestivo, piel, SNC, esqueleto, pulmón. Aparecen hemorragias digestivas, dolores abdominales, obstrucciones intestinales, disfonía, disnea. La sintomatología B está presente hasta en el 30 % de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la utilización de quimioterapia tipo CHOP. En todos los linfomas cuyas células expresan CD20, se utiliza un anticuerpo monoclonal (AcMo) conocido como **Rituximab**. Este anticuerpo tiene actividad frente CD20 (antígeno presente en la mayoria de los linfomas B). Su utilidad es mayor en combinación con quimioterapia, CHOP-Rituximab, aumentando tanto la tasa de respuestas como la supervivencia de estos pacientes.

Evolución y pronóstico

Aproximadamente con el tratamiento se obtiene un 70 % de respuestas completas. De estos un 30 % presentarán recaídas, sobre todo durante los dos primeros años. La supervivencia es de aproximadamente un 40 %

12.6. Linfoma del Manto

Definición

Es un linfoma agresivo y tiene su origen en células de la zona del manto del folículo linfoide. Corresponde a un 5-10 % de los linfomas.

Histología

Tienen un patrón característico de células medianas con crecimiento difuso, con intensa sobreexpresión de inmunoglobulinas de superficie de tipo B (CD19 y CD20) junto a un antígeno de célula T (CD5). La positividad simultánea para CD19 y CD5+ hace que este linfoma se pueda confundir con la LLC-B, gran error ya que la LLC tiene un curso indolente y este linfoma es muy agresivo. La diferencia está en que el L. Manto no suele expresar CD23. En todos los casos se observa la expresión de la proteína **Ciclina D1** (gen bcl-1) **por traslocación t(11;14)**.

Clínica

Además de la presencia de adenopatías, existe con frecuencia afectación medular y de sangre periférica, así como de otras localizaciones extraganglionares (gastrointestinal, SNC).

Tratamiento

El tratamiento más común es el esquema CHOP, pero se pueden utilizar otros esquemas (como el Hyper-CVAD) e incluso el trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera línea. En los casos refractarios al tratamiento o si hay recaídas se utiliza temsirolimus (inhibidor de mTor) o ibrutinib.

Índice pronóstico internacional para el linfoma del manto (MIPI) (ver tabla 7 en la página siguiente)

Está validado para estadíos avanzados (III y IV).

PUNTOS	EDAD	ECOG	LDH PACIENTE/ LÍMITE SUPERIOR DE NORMALIDAD DE LDH	LEUCOCITOS/µl
0	<50	0-1	<0.67	<6700
1	50-59		0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10000-14999
3	>70		>1.50	≥15000

Bajo riesgo: 0-3 puntos. Riesgo intermedio: 4-5 puntos. Riesgo alto: ≥6 puntos.

Tabla 7. Índice pronóstico internacional para el linfoma del manto (MIPI).

12.7. Linfoma de Burkitt

Definición

Es un linfoma de linfocitos B maduros. Tiene un inicio brusco y un comportamiento muy agresivo. Es más frecuente en la infancia que en adultos.

Histología

Imagen en cielo estrellado (no es patognomónica) con células pequeñas no hendidas. Las manifestaciones en sangre periférica y médula ósea corresponden a la leucemia linfoblástica aguda L3 (FAB).

Citogenética

t(8;14) que implica al oncogen c-myc.

Variedades

- **Africana** o endémica.
  Relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB), es más frecuente en niños. Aparecen tumores extranodales (mandíbula, abdomen –riñón, ovarios, retroperitoneo–, meninges).
- **Occidental** o no endémica.
  Masa abdominal (70 %). Poca relación con el VEB y no suele afectar en mandíbula.
- **Epidémica** asociada al SIDA.
  Similar a la anterior.

Diagnóstico

Biopsia ganglionar: Patrón de "cielo estrellado".

Tratamiento

Es muy agresivo pero responde bien al tratamiento. Siempre hay que realizar punción lumbar y profilaxis de infiltración meníngea (SNC).

- Quimioterapia (QT).
  Produce gran destrucción celular con el consiguiente síndrome de lisis tumoral que puede producir nefropatía por ácido úrico (profilaxis con hidratación y alopurinol). Entre los agentes utilizados se incluye el rituximab.
- Valorar trasplante de progenitores hematopoyéticos tras la QT en <65 años.

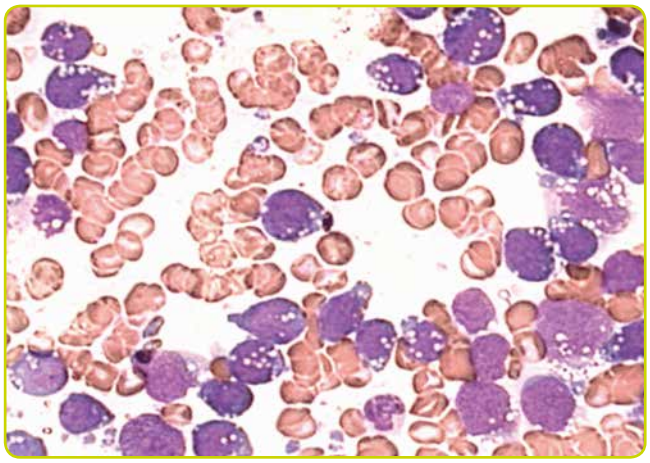


Figura 8. Linfoma de Burkitt: blastos grandes de citoplasma basófilo con vacuolas que dan aspecto de "cielo estrellado".

12.8. Linfomas gástricos primarios. Linfoma MALT.

Proliferación neoplásica del tejido linfático que aparece en las mucosas como resultado de los estímulos antigénicos.

El más conocido es el linfoma gástrico.

Epidemiología y clínica

Es el 2.º tumor maligno gástrico más frecuente tras el adenocarcinoma. Es la localización extraganglionar más frecuente del linfoma (supone el 2 % de todos los linfomas).

Afecta al mismo grupo de edad que el adenocarcinoma, la clínica es similar (síntoma inespecíficos como pirosis y epigastralgia) y produce similares ulceraciones con patrón engrosado de la mucosa en radiografías de contraste. La ecoendoscopia es útil en el diagnóstico, al evaluar todas las capas de la pared gástrica.

Etiopatogenia, anatomía patológica y diseminación

La infección por *Helicobacter pylori* produce en el tejido gástrico una inflamación folicular, y a partir de ésta, por alteraciones moleculares, puede aparecer un linfoma. La mayoría son de tipo no Hodgkin y de **células B**.

Pueden ser procesos superficiales bien diferenciados (tejido linfoide asociado a mucosas o MALT) o linfomas de células grandes de alto grado. Se disemina a ganglios linfáticos regio-

nales y puede afectar a órganos vecinos como el pulmón o el intestino. En el diagnóstico hay que buscar *H. pylori*, que está presente en el 90 % de los casos.

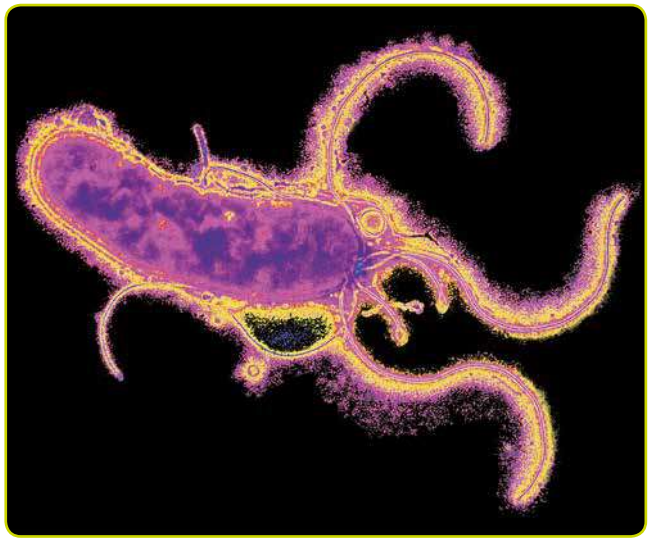


Figura 9. *Helicobacter pylori.*

Tratamiento

Tiene mejor pronóstico que el adenocarcinoma gástrico. La **erradicación de *H. pylori*** consigue una remisión del 90 % de los casos localizados.

Los linfomas de alto grado y los que no responden al tratamiento erradicador deben tratarse con quimioterapia tipo CHOP, rituximab o radioterapia junto con la erradicación de *H. pylori*, por el riesgo de recidiva.

La cirugía actualmente tiene un papel limitado dado el carácter multicéntrico de esta enfermedad.

12.9. Linfoma linfoplasmocitoide. Macroglobulinemia de Waldenström

Es una proliferación monoclonal de linfocitos B que secretan **IgM** (≥3 g/dl) e infiltran la médula ósea (≥20 % de células linfoides polimorfas). Es un linfoma linfoplasmocitoide.

Se caracteriza por:

- Cuadro constitucional (por el crecimiento tumoral). Astenia, anorexia, pérdida de peso,...
- Manifestaciones hemorrágicas.
- Síndrome aglutininas frías (crioaglutininas). Producen anemia inmunohemolítica, Raynaud y necrosis acra.
- Síndrome de hiperviscosidad. Alteraciones neurológicas y visuales.

En la extensión de **sangre periférica** son típicos los eritrocitos formando pilas de monedas (*rouleaux*). El **tratamiento** (sólo si existe enfermedad activa) se realiza con quimioterapia (clorambucilo, fludarabina o 2-cloro-deoxi-adenosina, también llamado cladribina) y tratamiento de soporte (plasmaféresis en caso de hiperviscosidad). **Ibrutinib** está aprobado tanto de primera línea como en recaídas o casos refractarios.

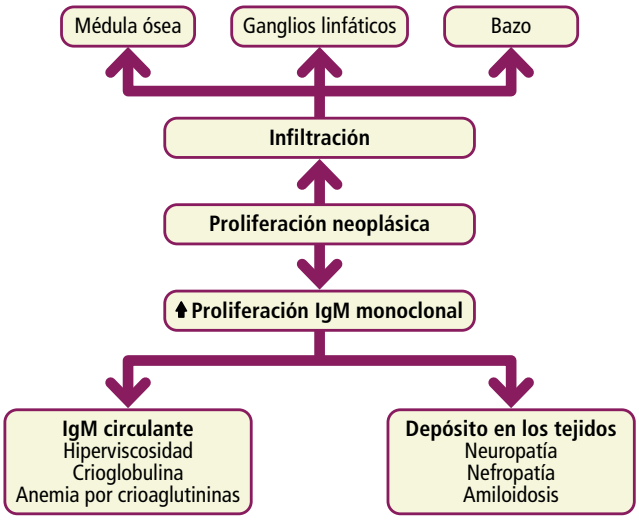


Figura 10. Etiopatogenia de la macroglobulinemia de Waldenström.

Recuerda que...

Las adenopatías no son un dato frecuente en el mieloma ni en las leucemias agudas. Son datos prominentes sin embargo en los linfomas. Así que ante un cuadro clínico con adenopatías prominentes y paraproteína se debe sospechar macroglobulinemia de Waldenström (recuerda que es un linfoma linfoplasmocitoide y por tanto se trata como los linfomas).

12.10. Leucemia de linfocitos grandes granulares

Síndrome linfoproliferativo T (raramente NK) que cursa con linfocitosis a expensas de linfocitos grandes y con gránulos citotóxicos, CD8+, neutropenia con infecciones y fenómenos autoinmunes. El tratamiento, cuando se precisa, es inmunosupresor.

12.11. Síndrome de Sézary

LNH-T fase final (leucemización) de la micosis fungoide. Se caracteriza por la presencia de eritrodermia (**hombre rojo**), **adenopatías** y presencia en **sangre periférica** de >10 % ó >1000/ml de células de Sézary (células de aspecto cerebriforme T CD4+). Muy mal pronóstico, necesita tratamiento con quimioterapia sistémica.

12.12. Linfoma anaplásico de célula grande sistémico

De origen T o nulo (NK) es típico de adultos jóvenes y con excelente buen pronóstico en aquellos casos que presenta la translocación típica t(2;5) (80 % casos) con sobreexpresión de la proteína ALK+ (es de los pocos LNH-T con buen pronóstico).

12.13. Linfoma angioinmunoblástico

Muy agresivo, asociado frecuentemente a fenómenos autoinmunes.

12.14. LNH T periféricos sin clasificar

Son el grupo de LNH-T más frecuentes (5 % de los LNH-T), de mal pronóstico y más agresivos que los LNH-B.

12.15. Leucemia-linfoma de células T del adulto

Linfoma derivado de linfocitos **T** maduros cuyo agente etiológico es el retrovirus humano HTLV-**I**. Es endémico en Japón, islas del Caribe, África y América del Sur. Es más frecuente en adultos jóvenes (>25 años) con ligero predominio en varones. Se presenta como gran masa mediastínica con adenopatías periféricas y puede asociar hipercalcemia y lesiones óseas. Es común la infestación por el parásito *Strongyloides stercolaris*.

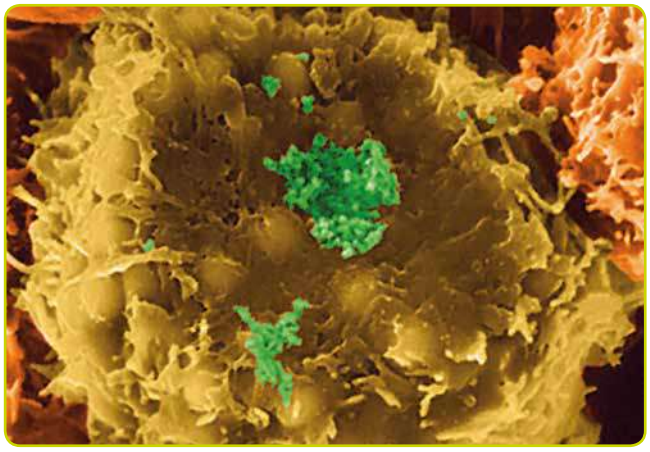


Figura 11. Infección de linfocito T por HLTV1.

	LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA	TRICOLEUCEMIA	LINFOMA MARGINAL ESPLÉNICO	LINFOMA DEL MANTO
CD 19, CD 20 (LB)	+	+	+	+
CD 5	+	-	-	+
CD 23	+	-	-	-
CD 103	-	+	-	-
OTRAS CARACTERÍSTICAS	Hipogammaglobulinemia con ↑ infecciones Estadiaje RAI y BINET	Fosfatasa ácida resistente al tartrato	LNH entre los que más leucemizan	t (11;14) Ciclina D1
SANGRE PERIFÉRICA	Linfocitosis absoluta de linfocitos de aspecto maduro Anemia, trombopenia Sombras de Gümprecht	Pancitopenia (muy característico) Linfocitos "peludos"	Linfocitos "vellosos"	Con frecuencia afectada
MÉDULA ÓSEA	>30 % linfocitos	Aspirado seco Intensa fibrosis	Infiltración nodular y sinusoidal SIN fibrosis	Con frecuencia afectada
CLÍNICA	Asintomática 70 % (hallazgo casual de linfocitosis absoluta en anciano)	Anemia, sangrados Esplenomegalia importante	Esplenomegalia importante	LNH Agresivo Afectación extraganglionar (SNC, gastrointestinal)
PATOLOGÍAS A LAS QUE SE ASOCIA	Sd. Evans (AHAI + trombopenia autoinmune) Sd. Ritcher (transformación a linfoma de cél. grandes agresivo)	Legionella, Micobacterias, Panarteritis Nodosa (PAN)		
ADENOPATÍAS	++	-	-	++
ESPLENOMEGALIA	++	++++ (pulpa roja)	+++ (pulpa blanca)	++
TRATAMIENTO	Abstención normalmente Si síntomas: Rituximab + Clorambucil, CHOP, Fludarabina	Cladribina consigue remisiones >95 % En ocasiones esplenectomía	Normalmente esplenectomía sin necesidad de QT	CHOP + Rituximab Incluso TPH en primera línea

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de los linfomas no Hodgkin más preguntados.

Tema 13

Mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales

Definición

Es una proliferación maligna clonal caracterizada por la infiltración de médula ósea por células plasmáticas que producen una proteína homogénea (componente M o paraproteína). Representa el 1 % de todas las neoplasias y el 10 % de las hemopatías malignas. La etiología no está bien establecida. La incidencia máxima en México se sitúa por arriba de los 50 años, con una media de 63 años (siendo muy infrecuente en <40 años), y no existe un claro predominio sexual.

Etiología

- IMC >30kg/m^2.
- Exposición a radiación ionizante.
- Infección por VIH/VHC.
- Se ha observado asociación con artritis reumatoide.

Clínica

La mayoría de pacientes son sintomáticos, siendo el **dolor óseo** el más frecuente (75 % de pacientes). Sin embargo, también existen casos asintomáticos que se diagnostican de manera incidental por hallazgos analíticos (VSG alta, componente M en orina, etc.).

- **Anemia** (normocítica-normocrómica).
  Por ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas.
- **Hipercalcemia** (30 % de casos).
  Produce estreñimiento, poliuria, polidipsia, vómitos, síndrome constitucional y encefalopatía (irritabilidad, somnolencia,...). Suele aparecer cuando hay una gran masa tumoral.
- **Lesiones óseas**.
  Se producen lesiones osteolíticas como consecuencia de la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las células neoplásicas. El síntoma más frecuente del mieloma es el **dolor óseo** sobre todo en costillas, vértebras, cráneo, pelvis y epífisis de huesos largos. A diferencia de las metástasis óseas, en el mieloma duele más al moverse y no molesta por las noches.
- **Hiperviscosidad**.
  Produce alteraciones neurológicas, hemorrágicas, visuales (venas tortuosas y dilatadas), insuficiencia cardiaca y circulatoria.
- **Infecciones**.
  Como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, de la producción de inmunoglobulinas anormales y/o del tratamiento. Las infecciones bacterianas son la principal causa de muerte en estos pacientes. Predominan las infecciones bacterianas pulmonares (neumonías por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae, Klebsiella spp*) y las renales (pielonefritis por *E. coli* y por otros Gram negativos, cada vez más frecuentes).
- **Nivel medular**.
  La compresión radicular se da hasta en el 5 % de los pacientes. La clínica depende del sitio de compresión y la extensión. Clásicamente hay pérdida de la sensibilidad, parestesias, pérdida de la fuerza muscular e incluso del control de esfínteres. Es considerado una urgencia que debe diagnosticarse dentro de las primeras 24 horas de los síntomas con IRM de acuerdo a lo indicado en la GPC.

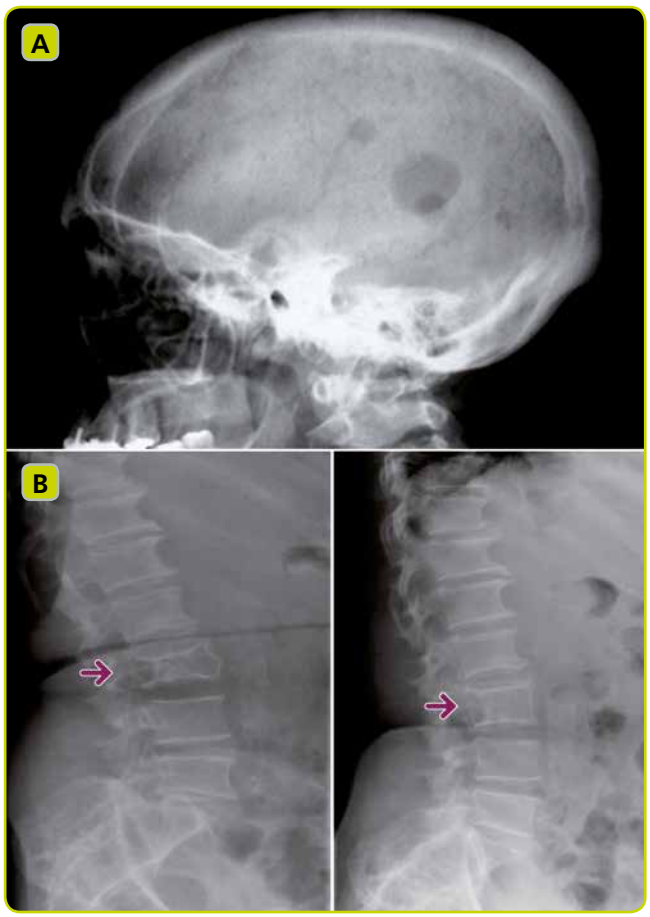


Figura 1. Lesiones líticas del mieloma en localizaciones típicas. **A.** Cráneo. **B.** Vértebras, a la izquierda con aplastamiento vertebral.

Afectación renal

El 50 % de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico **insuficiencia renal crónica**, que es la segunda causa de muerte en el mieloma múltiple (tras las infecciones). Las causas más frecuentes de esta IRC son el **riñón de mieloma** y la **hipercalcemia**.

Además, existe una elevada susceptibilidad a desarrollar insuficiencia renal aguda en el contexto de deshidratación o administración de contrastes, por lo que es importante una adecuada hidratación y la profilaxis de la nefropatía por contraste (hidratación con suero salino, suspender fármacos nefrotóxicos antes de la prueba, etc.).

Existen cuatro tipos principales de afectación renal en el mieloma múltiple:

- **Riñón de mieloma**.
  Se produce en situaciones de importante **proteinuria de Bence-Jones**. En dichas situaciones el exceso de componente monoclonal excretado a los túbulos glomerulares precipita allí (**túbulo distal y colector**), formando grandes cilindros hialinos. La proteinuria de Bence-Jones puede incluso alcanzar rango nefrótico (>3 g/día), pero a diferencia del síndrome nefrótico, como no se excreta albúmina no existe ni hipoalbuminemia ni edemas.

- **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras**.
  El componente monoclonal precipita en el **mesangio** glomerular (en vez de en los túbulos), produciéndose un depósito mesangial similar al que ocurre en la diabetes mellitus. Puede producir **síndrome nefrótico** (proteinuria con albuminuria, hipoalbuminemia, edemas).

Exploraciones complementarias

- Laboratorio.
  - **Anemia** con VCM normal por infiltración medular de células plasmáticas; en el frotis se observan eritrocitos formando pilas de monedas (en *rouleaux*).
    Existe un importante ↑ VSG. El paso de células plasmáticas a sangre periférica es raro, salvo en casos de leucemia de células plasmáticas.

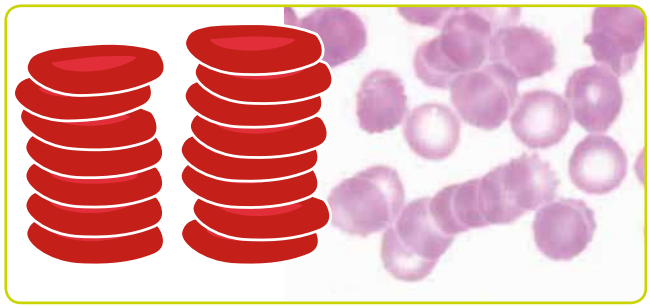


Figura 2. Pilas de monedas o *rouleaux*.

  - Alteración de la coagulación por incapacidad de las plaquetas para actuar al estar recubiertas de paraproteína.
  - Proteína monoclonal (componente M –CM–) en **sangre**.
    El proteinograma detecta una banda densa y homogénea (es el pico monoclonal) y la inmunofijación identifica el tipo de CM (IgG, M,...). Los CM más frecuentes son:
    - **IgG** (55 % de los mielomas).
    - IgA (30 %).
    - Cadenas ligeras (mieloma de Bence-Jones) (15 %).
    - IgD (1 %).
      Casi el 100 % tiene proteinuria de Bence-Jones.
    - IgE.
      El menos frecuente.
  - Proteína monoclonal (componente monoclonal) en **orina** (de 24 horas).
    Determinación mediante una electroforesis.
  - ↑ β2microglobulina.
    Su aumento es proporcional a la masa tumoral.
  - **Hipercalcemia**, hiperuricemia.
    **La fosfatasa alcalina es normal porque no hay actividad osteoblástica.*
- **Médula ósea**.
  >10 % de células plasmáticas.
- **Radiografías** simples (serie ósea).
  Para el estudio de las lesiones óseas. La radiografía muestra lesiones en sacabocados y osteopenia difusa con focos osteoblásticos.
- **Resonancia magnética**.
  Es la prueba de imagen más sensible y específica para filiar las lesiones en el mieloma múltiple, tanto las lesiones óseas líticas como la presencia de masas extramedulares de células plasmáticas (plasmocitomas).

Recuerda que...

Según la GPC, en todos los pacientes debe medirse albumina y β2microglobulina, por ser datos de pronóstico y estadificación. La β2microglobulina es el parámetro más importante para el pronóstico.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos del SWOG

- Medula ósea con >10 % de células plamáticas monoclonales.
- Pico monoclonal (suero + orina) de >3 g si IgG o >2g si cualquier otra Ig.
- Síntomas (dolor, anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia…).

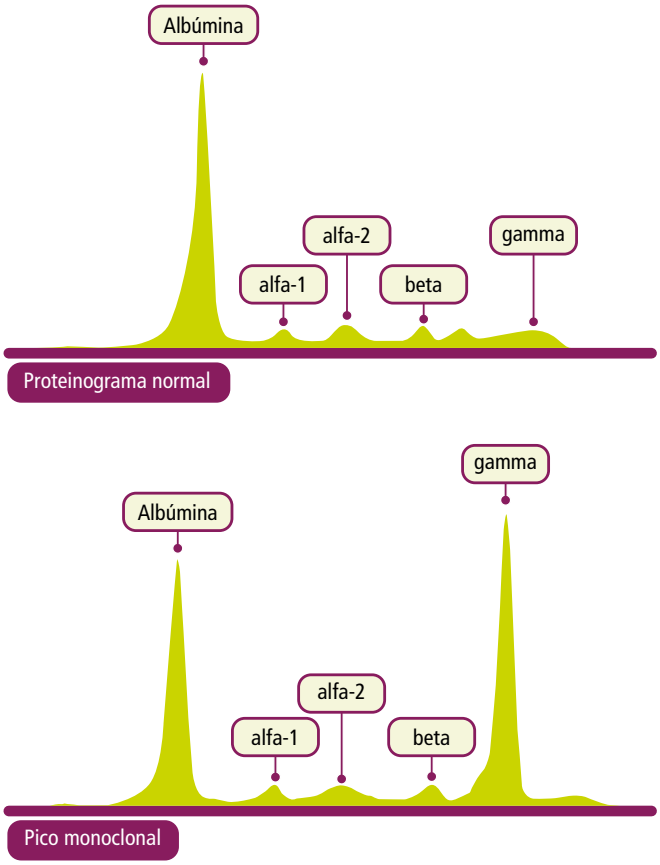


Figura 3. Proteinograma normal y pico monoclonal.

Clasificación

(Ver tabla 1 en la página siguiente)

Casos clínicos

Edad avanzada
Anemia normo-normo, ↑ VSG
↑ Ca++ sérico y proteínas totales
Dolores óseos - lesiones en Rx

	CRITERIO	MASA TUMORAL*
ESTADIO I	Todos los siguientes: Hemoglobina >10 g/dl Calcemia normal (<12 mg/dl) Rx ósea normal o 1 sola lesión Paraproteína poco elevada: IgG <5 g/dl IgA <3 g/dl Cadenas ligeras en orina <4 g/24h	Baja (<0,6)
ESTADIO II	No clasificable en estadios I y III	Intermedia (0,6-1,2)
ESTADIO III	Uno o más de los siguientes: Hemoglobina <8,5 g/dl Calcemia corregida (>12 mg/dl) Lesiones óseas intensas (osteolíticas) Paraproteína muy elevada: IgG >7 g/dl IgA >5 g/dl Cadenas ligeras en orina >12g/24h	Elevada (>1,2)
SUB-CLASIFI-CACIÓN	Creatinina sérica <2 mg/100 ml Creatinina sérica ≥2 mg/100 ml	

*x10^{12} cel/m^2

Tabla 1. Clasificación de Durie-Salmon.

Formas especiales de mieloma

- Mieloma **no secretor** (1 % de casos).
  Ausencia de paraproteína en sangre y orina.
- Mieloma **quiescente** o indolente.
  Es un mieloma múltiple asintomático que se detecta por un hallazgo casual de un pico monoclonal en sangre periférica con >10 % de células plasmáticas en médula ósea (lo que lo diferencia de la gammapatía monoclonal de significado incierto). Para que un mieloma múltiple se considere quiescente no debe tener síntomas, ni ningún criterio analítico de mieloma (hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal o lesiones óseas líticas). Tienen un curso clínico mucho menos agresivo que el mieloma convencional (larga supervivencia), de modo que la actitud es abstención terapéutica y observación.
- Mieloma múltiple de cadenas ligeras (de **Bences Jones**).
  La célula plasmática monoclonal sólo sintetiza cadenas ligeras. El componente monoclonal no está formado por Ig completas sino sólo por cadenas ligeras, que son filtradas por el riñón. Son un 15 % de los casos de MM.
- Mieloma **osteosclerótico**.
  El dato clínico más característico es la polineuropatía. En ocasiones se asocia a otras manifestaciones consituyendo el síndrome **POEMS**: **p**olineuropatía, **o**steosclerosis, **e**ndocrinopatía (DM, acromegalia, amenorrea, impotencia), componente **M** y alteraciones cutáneas (**s**kin).
- **Plasmocitomas** localizados.
  - Plasmocitomas extramedulares.
    Son masas tumorales que aparecen en distintos órganos, especialmente en el tejido linfoide ORL (nasofaringe y senos paranasales).
  - Plasmocitoma solitario.
    Suele afectar al tracto digestivo-respiratorio superior o hueso (columna torácica). Es raro.
- **Leucemia** de células plasmáticas (2 %).
  Definida por ≥20 % de células plasmáticas en la fórmula leucocitaria de sangre periférica. Tiene un curso clínico agresivo.

Tratamiento

- Mieloma **asintomático** o mieloma quiescente.
  En estos casos la actitud es la **abstención terapéutica** y la observación porque el tratamiento no prolonga la supervivencia.
- Mieloma sintomático.
  - <70 años.
    QT convencional (melfalán + prednisona), asociada a bortezomib (inhibidor de proteosoma) o antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida). Posteriormente **trasplante autólogo** de médula ósea.
  - >70 años.
    No trasplante. Igual pauta de QT (melfalán + prednisona + bortezomib o antiangiogénico). Según la situación del paciente o comorbilidad se reducen dosis.
- Nuevo tratamiento del mieloma múltiple: **daratumumab**.
  Anticuerpo monoclonal antiCD38, aprobado en monoterapia para mieloma múltiple refractario a varias líneas de tratamiento. Como efecto adverso, puede provocar interferencia en los estudios de laboratorio de banco de sangre a la hora de realizar pruebas cruzadas.

Recuerda que...

A pesar de haber muchas líneas y opciones terapéuticas, de acuerdo a la GPC en México se usa como primera opción:
<70 años: talidomida + dexametasona
>70 años melfalán + prednisona

En todos los casos se debe valorar **tratamiento de soporte** para las complicaciones:

- Para las lesiones óseas:
  Se utiliza bifosfonato mensual (zolendronado, pamidronato-9). Su uso será por un máximo de 2 años. El uso prolongado se asocia a osteonecrosis mandibular. Algunas son subsidiarias de tratamiento quirúrgico o RT a dosis bajas para reducir el dolor.
- Para la hipercalcemia:
  Corticoides, hidratación, diuréticos y bifosfonatos.
- Las infecciones deben tratarse rápido y de forma activa, aunque no está indicada la profilaxis antibiótica.
- La insuficiencia renal requiere hidratación, diuréticos e incluso en ocasiones diálisis.
- Para la anemia:
  Se deberán administrar suplementos (hierro, ácido fólico, o vitamina B_{12}) sólo en caso de deficiencia. Si la hemoglobina es menor a 10 mg/dl deberá administrarse Eritropoyetina o Darbepoietina hasta lograr hemoglobina >11 mg/dl.
- Para la compresión medular:
  Es considerado una urgencia, el tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras 2 semanas tras el diagnóstico e incluye dexametasona + radioterapia.

Pronóstico

Los factores pronósticos más importantes son:

- Clásicos.
  Respuesta al tratamiento, función renal, edad,...
- Nuevos.
  Nivel de β2 microglobulina y albúmina (índice de estadifica-

ción internacional), citogenética (alteración del cromosoma 14 y monosomía del cromosoma 13) y proliferación de células plasmáticas (peor si fase de síntesis mayor de tres).

Recuerda que...

En los casos clínicos es muy típico que se hable de elevación de la VSG en la arteritis de la temporal y en el mieloma (habitualmente VSG mayor de 100). Regla mnemotécnica:
Mieloma
Melfalán

FACTORES DESFAVORABLES
Insuficiencia renal (Cr >2)
Anemia (Hb <8,5)
Hipercalcemia (Ca >11,5)
Hipoalbuminemia (Alb <4)
Morfología plasmoblástica
Tipo Bence-Jones lambda o IgD
Destrucción esquelética extensa
β2-microglobulina elevada (>6)
Índice proliferativo elevado
Ausencia de respuesta al tratamiento
Alteraciones citogenéticas (monosomía 13, 11q)

Tabla 2. Factores pronósticos desfavorables en el mieloma.

13.1. Otros síndromes con paraproteínas monoclonales

Macroglobulinemia de Waldenström

Se trata de un LNH **(se estudia en el tema 12. Síndromes Linfoproliferativos Crónicos. Linfomas No Hodgkin.)**.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

Es **asintomática**. Su diagnóstico se basa en la presencia de un pico monoclonal en sangre y la ausencia de criterios que orienten a mieloma múltiple:

- Pico monoclonal en suero <3 g/dl.
- Células plasmáticas en médula ósea <10 %.
- Proteinuria de Bence-Jones <50 mg/día (nula o leve).
- Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o lesiones líticas.

Existe riesgo de evolución a largo plazo a mieloma múltiple u otras enfermedades asociadas a componente monoclonal. Por ello, no exige tratamiento pero sí **observación periódica** (control de las cifras de componente M en suero).

Amiloidosis primaria

(Se estudia en Reumatología)

GMSI = gammapatía monoclonal de significado incierto.

Figura 3. Forma de presentación y evolución de las gammapatías monoclonales más frecuentes.

Tema 14

Linfoma de Hodgkin

Definición

La enfermedad de Hodgkin es un síndrome linfoproliferativo de origen **B** asociado en un 20-50 % de los casos al virus de Epstein-Barr (VEB). Representa el 20-30 % de todos los linfomas. Predomina en varones y tiene dos picos de incidencia, uno en adultos jóvenes (20-30 años) y otro hacia los 60 años. La variedad de esclerosis nodular sólo presenta el primer pico y predomina en mujeres.

Su etiología es desconocida y es más frecuente en primogénitos, en clases sociales elevadas y en familias pequeñas. El riesgo es 8 veces mayor en pacientes con VIH/SIDA.

Clasificación histológica de RYE

- **Predominio linfocítico** (29 %).
  Suele afectar a personas jóvenes y de forma localizada. Se observa un infiltrado linfocítico difuso. Es la de mejor pronóstico.
- **Esclerosis nodular** (54 %).
  Es la más frecuente. Aparece en mujeres jóvenes, puede afectar el mediastino y cursa con prurito. Se caracteriza por: células de Reed-Sternberg, células lacunares y bandas de fibrosis rodeando los nódulos tumorales. Es la segunda de mejor pronóstico y recidiva siempre con la misma histología.
- **Celularidad mixta** (16 %).
  Aparecen células tumorales (células Reed-Sternberg) y reactivas (histiocitos, eosinófilos,...). Es más frecuente en varones y con presentación abdominal. Tiene pronóstico intermedio. Se relaciona con el VEB.
- **Depleción linfocitaria** (1 %).
  Aparece en edades avanzadas. Se observan células de Hodgkin (variante mononuclear de la célula de Reed-Sternberg) y escasa celularidad inflamatoria acompañante. Es la variante de peor pronóstico, suele diseminarse y se acompaña de síntomas B. Está asociada a inmunosupresión (VIH, VEB).

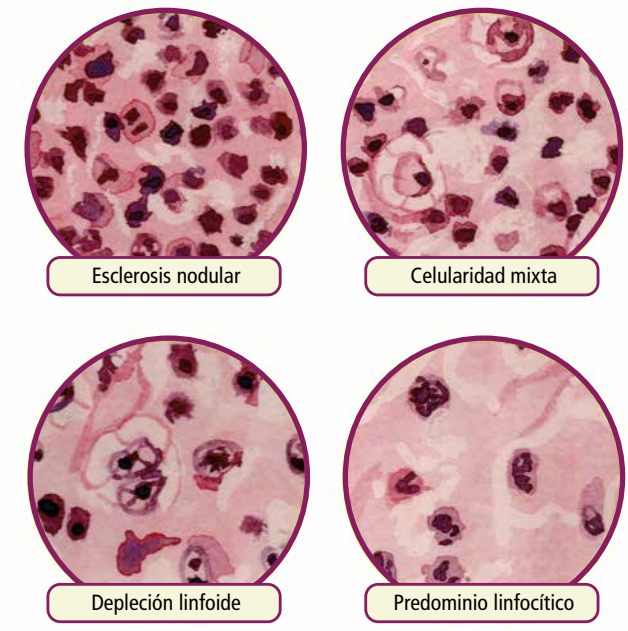


Figura 1. Tipos histológicos en la enfermedad de Hodgkin.

Las **células de Reed-Sternberg** son imprescindibles para el diagnóstico pero no son patognomónicas de la EH, pudiendo aparecer en linfomas no Hodgkin, infecciones por virus herpes zóster, mononucleosis infecciosa, adenitis posvacunal,...

La célula de Reed-Sternberg es una célula grande con núcleo doble "en espejo" y marcadores: **CD15 (LueM1) +** y **CD30 (Ki-1) +**, **CD45-**. Se considera un linfocito activado (normalmente de estirpe B).

Existe una variedad NO incluida en la clasificación clásica de Linfoma de Hodgkin, recogida en la clasificación de la OMS, muy poco frecuente (menos de un 5 % de los casos) pero es el único caso en que la célula de Reed-Sternberg presenta los marcadores de un linfocito normal (CD20+, CD15- y CD30-). Es el llamado L. Hodgkin, linfoide predominantemente nodular.

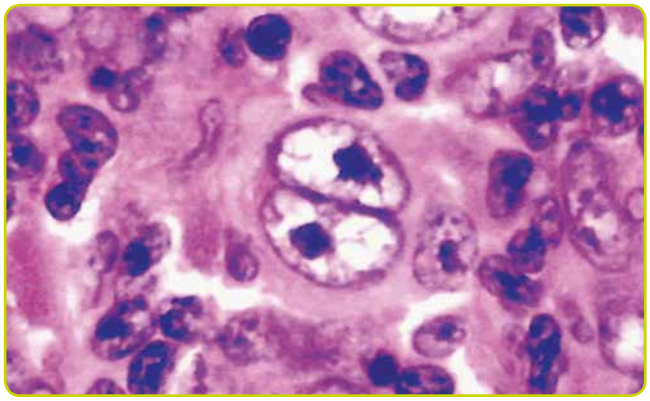


Figura 2. Células de Reed-Sternberg.

Clínica

- Asintomático (60-70 %).
  A la exploración presentan adenopatía periférica o masa mediastínica en Rx de tórax.
- Síntomas B (pérdida inexplicable de >10 % de peso en los últimos 6 meses, fiebre tumoral y sudoración nocturna).
  Frecuentes, sobre todo, en edades avanzadas.
- Adenopatías indoloras y elásticas (1.ª manifestación en el 80-90 % de los casos).
  Cervicales y supraclaviculares (60-80 %), axilares (10-20 %), inguinales (6-12 %). Puede aparecer dolor en zonas de adenopatías con la ingesta de alcohol (signo de Hoster).
- Prurito.
  Suele preceder al diagnóstico en varios meses.
- Sintomatología compresiva (afectación extraganglionar).
  Dolor retroesternal, lumbar. Lesiones líticas óseas en el subtipo esclerosis nodular.
- Infecciones de repetición (por inmunodeficiencia celular).
  Herpes zóster, *P. carinii*, toxoplasma,..

Recuerda que...

Enfermedades hematológicas que cursan con **prurito**:
Policitemia vera
Linfoma de Hodgkin
Mastocitosis sistémica
Micosis fungoide

Exploraciones complementarias

- **Laboratorio**.
  Anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con eosinofilia (en fases avanzadas: linfopenia), ↑ VSG.
- **Técnicas de imagen**.
  Rx de tórax, TC cervico-toracico-abdomino-pélvico con contraste, PET-TC. El PET-TC es muy sensible y especifico en el linfoma de Hodgkin; hoy en día es la prueba de imagen de primera elección para la estadificación de casi todos los linfomas (especialmente en el linfoma de Hodgkin).
- **Biopsia de adenopatía**.
  Necesaria para el diagnóstico. Destaca la presencia de células de Reed-Sternberg.
- **Biopsia de médula ósea**.
  A diferencia del resto de los linfomas, la biopsia de médula ósea no es obligatoria para la estadificación del linfoma de Hodgkin. Esto se debe a la gran sensibilidad del PET-TC. De este modo, la biopsia de médula ósea se realizará sólo si existe sospecha de captación patológica de la médula ósea en PET-TC, si no se dispone en el centro de la posibilidad de realizar PET-TC, o ante citopenias sospechosas de origen infiltrativo. En el caso de que la médula ósea estuviera afectada, se consideraría estadío IV.

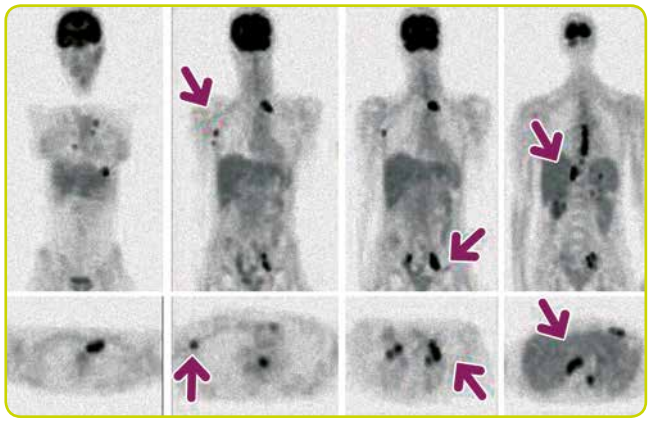


Figura 3. Valoración de la enfermedad de Hodgkin mediante PET.

Estadiaje de la enfermedad

Clasificación de Ann-Arbor

- **Estadio I**.
  Afectación de una única región ganglionar o de un órgano linfoide.
- **Estadio II**.
  Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III**.
  Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
- **Estadio IV**.
  Localizaciones extranodales (hígado, médula ósea, hueso), con o sin afectación ganglionar.

Para todos los estadios: **A (ausencia de síntomas) y **B** (presencia de síntomas B: pérdida inexplicable de >10 % de peso en los últimos 6 meses, fiebre tumoral y sudoración nocturna). El prurito NO se considera síntoma B.*

***Actualmente la afectación del bazo se considera una estación ganglionar como otra cualquiera, de modo que la afectación del bazo supondría afectación de un área ganglionar infradiafragmática.*

****Masa Bulky: masa ≥10 cm de diámetro mayor o masa mediastínica de diámetro mayor superior a un tercio del diámetro transverso del tórax a nivel D_5-D_6.*

La **diseminación linfática** de la enfermedad de Hodgkin se produce de forma característica y, a diferencia del resto de linfomas, **por contigüidad** a otros territorios linfoides. Además puede diseminarse por contigüidad a otras zonas y por vía sanguínea.

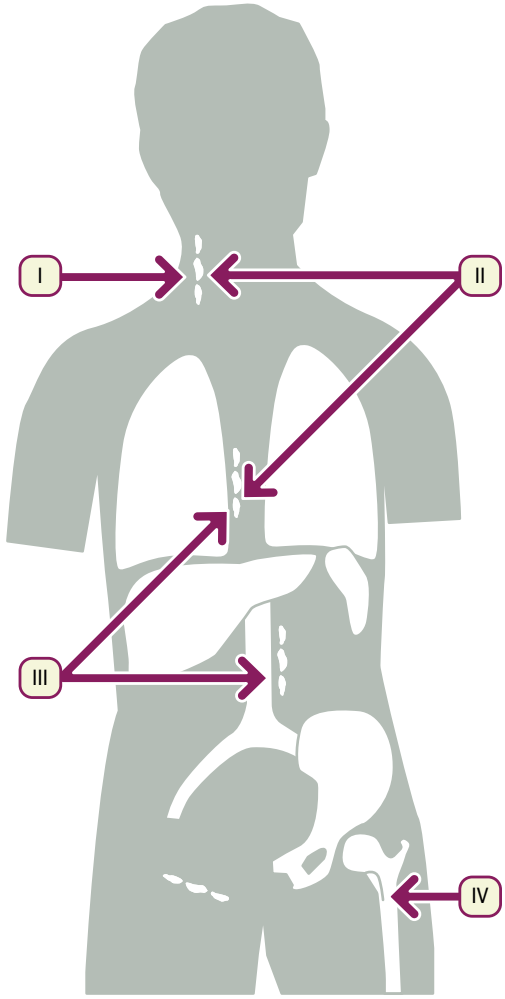


Figura 4. Clasificación de Ann-Arbor.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se basa en dos procedimientos: la quimioterapia y la radioterapia.

- **Radioterapia (RT)**.
  Se utiliza en monoterapia sólo en estadios muy favorables con masas localizadas (IA), por ejemplo, adenopatía cervical localizada. Habitualmente se usa a dosis bajas y sólo en los territorios afectos.
- **Quimioterapia (QT)**.
  Los esquemas de poliquimioterapia más usados son MOPP y ABVD.
  - ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina). Cardiotóxico por las antraciclinas.
  - MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbacina, prednisona).
    Produce esterilidad permanente (azoospermia en el 100 % de los varones) y aparición de segundas neoplasias.

- Otros.
  ABVD/MOPP (ciclos alternantes), BEACOPP.

Tratamiento del estadio IA muy limitado. Se incluyen los pacientes con adenopatías cervicales altas unilaterales como única presentación. Se tratará únicamente con radioterapia.

Tratamiento de estadio IA-IIA. Se aplica cuatro ciclos de ABVD y radioterapia sobre zonas ganglionares afectas.

Tratamiento de la enfermedad avanzada (IIIA-IV y estadios B). Se aplicarán de seis a ocho ciclos de ABVD. Se debe asociar radioterapia en el caso de focos voluminosos (>10 cm) u ocupación en la radiografía de tórax de un tercio o más del diámetro torácico.

Las **complicaciones** de estos tratamientos son: hipotiroidismo (RT), esterilidad, lesión pulmonar y cardiaca (RT, QT). También pueden aparecer con el tiempo segundas neoplasias (1 % de probabilidad de desarrollar una leucemia aguda mieloblástica tras QT o RT; 3 % si combinación de radio y quimioterapia, desarrollo de linfomas no Hodgkin, tumores sólidos o síndromes mielodisplásicos).

Tratamiento de la **enfermedad resistente** y de las **recidivas**: se considera que una enfermedad es resistente o refractaria cuando no se ha alcanzado una respuesta completa tras el tratamiento inicial.

Se aconseja el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo en las recidivas precoces y en los casos de enfermedad resistente o refractaria al tratamiento.

Las **recidivas** se dividen en dos grupos:

- Recidivas **precoces** (<1 año de finalización del tratamiento). Cambiar esquema de quimioterapia o TPH autólogo.
- Recidivas **tardías** (>1 año de finalización del tratamiento). Valorar administrar nuevo ciclo de la misma quimioterapia que se administró al diagnóstico.

Tratamiento para linfoma Hodgkin refractario o en recaída, tras trasplante autólogo o tras dos líneas previas de tratamiento. Brentuximab bedotin, anticuerpo monoclonal anti CD30.

Pronóstico

El **estadio** es el factor pronóstico más importante, a diferencia del resto de linfomas, donde es el tipo histológico.

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO - ENFERMEDAD DE HODGKIN
Edad 60 años
Sexo masculino
Síntomas B
Estadio IIIB o IV (Ann-Arbor)
Anemia - Leucocitosis - Linfopenia
Masa Bulky
Celularidad mixta o depleción linfocitaria

Tabla 1. Factores pronósticos desfavorables en la enfermedad de Hodgkin.

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

Tema 15

Generalidades

15.1. Hemostasia primaria

El **endotelio** es el principal regulador de la homeostasis vascular: modula el balance vasoconstricción/vasodilatación, inhibe la proliferación/migración de células musculares de la pared vascular, y también modula la hemostasia.

En condiciones fisiológicas, el endotelio libera **sustancias antitrombogénicas** (óxido nítrico, prostaciclina, heparán sulfato, trombomodulina, t-PA...). Pero cuando se produce una lesión endotelial, libera factores **procoagulantes** (angiotensina II, endotelina).

Además, ante una lesión vascular se produce vasoconstricción y se activa la **hemostasia primaria** mediante la **adhesión plaquetaria** al colágeno a través de la glicoproteína Ib (**GP Ib**) de la membrana plaquetaria, gracias al factor von Willebrand (FvW).

La adhesión de las plaquetas induce su "**activación**", con los siguientes efectos:

- Liberación de sustancias de los **gránulos plaquetarios**. ADP, serotonina, calcio..., con capacidad para atraer y activar a más plaquetas.
- Síntesis de tromboxano A2 que produce mayor activación plaquetaria y vasoconstricción.
- Los fosfolípidos de la membrana plaquetaria exponen sus cargas negativas al exterior, lo que permite que se deposite el factor X en la superficie de las plaquetas para su activación (Xa) dentro de la cascada de coagulación.
- Cambio conformacional de la glicoproteína de membrana IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que la vuelve activa.

Tras su activación, se produce la **agregación plaquetaria**, por la cual se forman puentes de fibrinógeno entre las plaquetas mediante la **GP IIb/IIIa** (que se une al fibrinógeno).

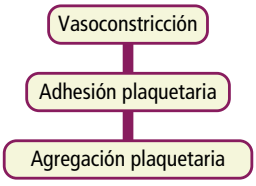


Figura 1. Fases de la hemostasia primaria.

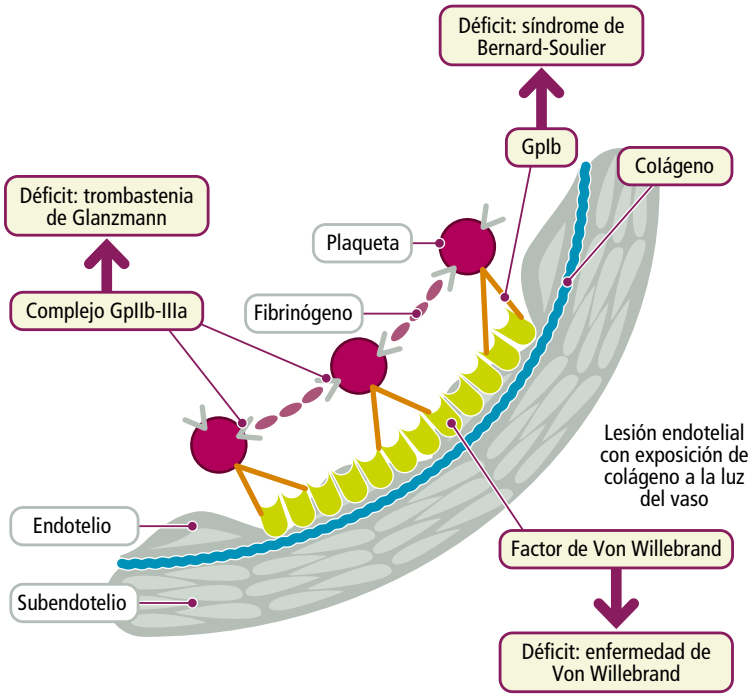


Figura 2. Adhesión y agregación plaquetarias.

15.2. Hemostasia secundaria

El objetivo es la formación de un coágulo estable de **fibrina** (factor Ia). Para ello se activan secuencialmente factores de coagulación (que son proteínas plasmáticas) hasta conseguir la activación de la **trombina** (factor IIa), que degrada fibrinógeno en fibrina. La trombina, además de la fibrina, activa otros factores de la coagulación (V, VIII, XIII), así como el inhibidor de la proteína C (para limitar el proceso).

Para conseguir la coagulación también intervienen el ion **calcio** (Ca^{2+}) y fosfolípidos plaquetarios y tisulares.

Hay una serie de sustancias **inhibidoras de la coagulación** que limitan el proceso. La más importante es la antitrombina III (ATIII) que inhibe a la trombina y al factor X activado (Xa). Otros inhibidores son la proteína C y la proteína S, que se unen para inactivar al FV y al FVIII.

Algunos factores de coagulación son **vitamina K-dependientes** (requieren vitamina K y calcio para desarrollar su actividad biológica) son: II, VII, IX y X, la proteína C y la proteína S.

		MECANISMO	RESULTADO
HEMOSTASIA PRIMARIA		Interacción plaquetas, endotelio y proteínas plasmáticas (FvW)	Tapón hemostático
HEMOSTASIA SECUNDARIA	ETAPA DE INICIO	Se inicia tras la interacción factor tisular-FVII	Formación de trombina (cantidades limitadas)
	ETAPA DE AMPLIFICACIÓN	Activación de trombina a partir de FVa	Formación de fibrina
	FIBRINÓLISIS	Paso de plasminógeno a plasmina, que destruye la fibrina	Formación de productos de degradación de la fibrina (PDF)

Tabla 1. Etapas de la coagulación.

15.3. Fibrinólisis

Cascada de la coagulación (ver figura 3)

Vía intrínseca

Activación secuencial de XIIa → XIa → IXa → VIIIa. Se forma el complejo VIIIa-IXa-X-Ca^{2+} (tenasa intrínseca) sobre los fosfolípidos de la superficie plaquetaria, lo que permite que se active el factor X (Xa).

Vía extrínseca

Activación secuencial de factor tisular (IIIa) → VIIa. Se forma el complejo IIIa-VIIa-Ca^{2+} (tenasa extrínseca), que activa el factor X (Xa).

Vía común

El factor Xa que se ha obtenido (gracias a las tenasas) degrada la protrombina (II) en **trombina (IIa)**, que es capaz de degradar el fibrinógeno en **fibrina (Ia)**.

La trombina se produce lentamente al principio, pero la trombina generada activa el factor V (Va), que se une al factor Xa sobre los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (Va-Xa-Ca^{2+}) que es capaz de formar trombina más rápidamente (*feedback* positivo).

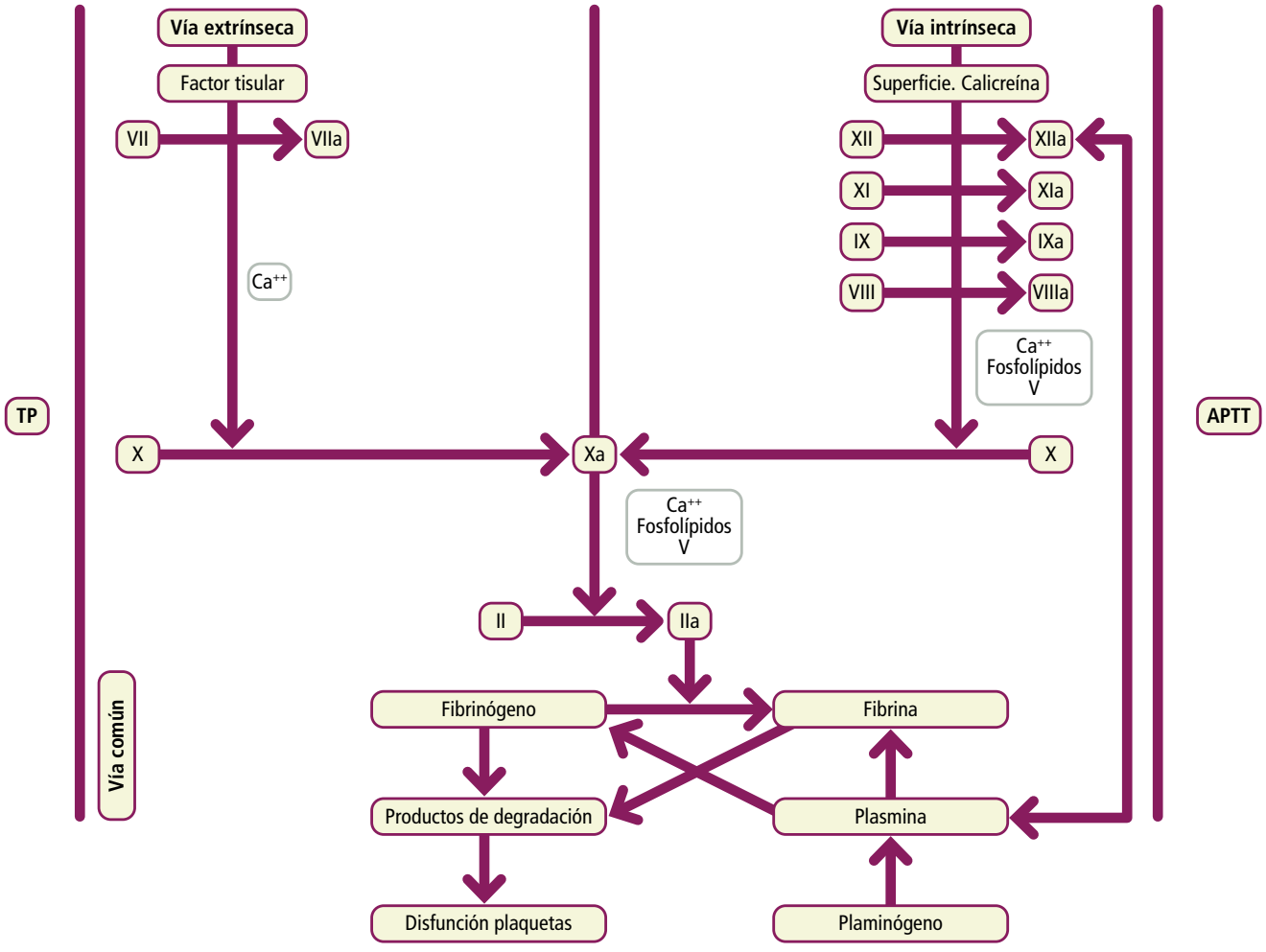


Figura 3. Cascada de la coagulación.

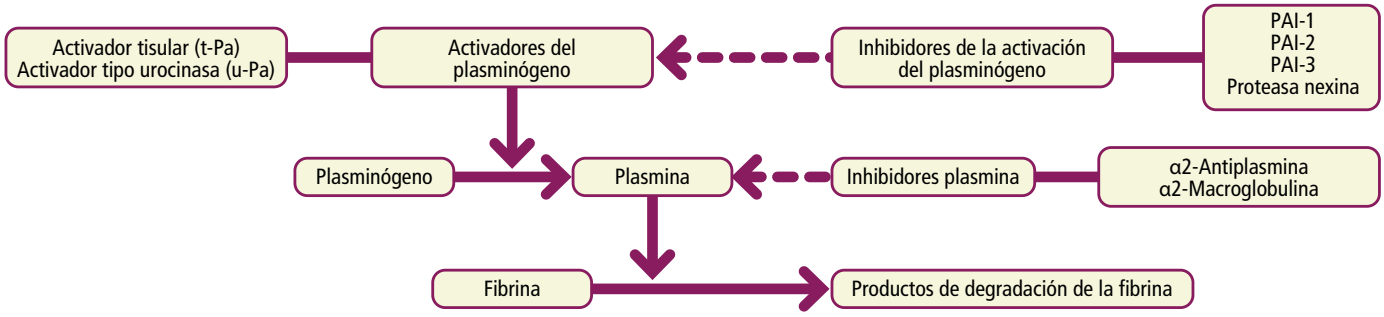


Figura 4. Fibrinólisis.

El sistema de fibrinólisis se activa al mismo tiempo que se forma el coágulo. El activador tisular del plasminógeno (t-PA), el FXIIa y el sistema quinina-calicreína hacen que el plasminógeno se active hacia plasmina, que destruye la fibrina formada (como consecuencia se liberan productos solubles de degradación de la fibrina). De este modo se autolimita el proceso.

(Ver figura 4)

15.4. Pruebas básicas para el estudio de la hemostasia

Para el estudio de la **hemostasia primaria** utilizamos:

- Número de plaquetas, tiempo de hemorragia y PFA-100 (que estarán alterados).
- Agregación plaquetaria con diferentes agentes agonistas (ADP, colágeno, trombina, adrenalina,...). También se determina la agregación inducida por ristocetina.
- Determinación de niveles de factor de von Willebrand (FvW).

Para el estudio de la **hemostasia secundaria** utilizamos:

- TP, TTPa y TT (que pueden estar alterados).
- Fibrinógeno (por el método de Clauss).
- Cuantificación de factores de la coagulación.
- Detección de la presencia de anticoagulante circulante (p. ej., síndrome antifosfolípido) o inhibidores específicos (p. ej., inhibidor de FVIII en pacientes hemofílicos).

RECUENTO DE PLAQUETAS	Distingue trombopenia *vs* trombocitosis Hay que realizar un frotis para estudiar la morfología VN: 150-400 x 10^9/l
TIEMPO DE HEMORRAGIA O DE IVY (TH)	Valora la adhesión de las plaquetas al endotelio VN: <8 minutos
TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	Mide el tiempo de coagulación en presencia de factor tisular (tromboplastina) Valora la vía extrínseca. VN: 11-15 s En la práctica clínica se utiliza más el **INR** (= TP del paciente/TP normal) El valor normal del INR es 1
TIEMPO DE TROMBO-PLASTINA PARCIAL ACTIVADO (TTPA) O DE CEFALINA	Mide el tiempo de coagulación tras activar los factores de contacto. Valora la vía intrínseca VN: 25-35 s
TIEMPO DE TROMBINA (TT)	Depende de la concentración de fibrinógeno VN: 18-25 s
PFA-100	Mide el tiempo que tardan las plaquetas en formar un tapón que ocluya una membrana recubierta de colágeno o adrenalina

Tabla 2. Pruebas básicas en coagulación.

Tema 16

Trombocitopenias

Concepto y abordaje general de trombocitopenia

Se define trombocitopenia como conteo de plaquetas debajo de 150.000 células/µL. La trombocitopenia puede ser considerada más que una enfermedad aislada parte de un síndrome cuya fisiopatología se relacionará con un exceso en la destrucción o disminución en la formación de plaquetas.

Clínica

La trombocitopenia puede ser considerada leve con conteos de plaquetas entre 70.000 y 150.000 células/µL, moderada con conteos entre 20.000 y 70.000 y severa con menos de 20.000 células/µL. Los pacientes con conteos mayores a 50.000 generalmente son asintomáticos. Con cifras entre 30.000 y 50.000 de forma ocasional puede aparecer púrpura; sin embargo puede haber sangrados importantes posterior a un trauma. Con plaquetas entre 10.000 y 30.000 pueden aparecer hemorragias con trauma mínimo y debajo de 10.000 aparecen hemorragias espontáneas, púrpura y petequias. Los conteos por debajo de 5.000 pueden asociarse a hemorragias que comprometan la vida, lo cual es considerado una urgencia en hematología.

Abordaje

Lo primero que ha de hacerse al detectarse trombocitopenia será verificar la integridad del resto de las líneas celulares (glóbulos rojos y glóbulos blancos). En caso de encontrarse alteraciones en otros componentes celulares, deberá realizarse el abordaje de acuerdo a los cambios generales de la biometría hemática. Si solo se encuentra alterado el conteo de plaquetas, se proseguirá como se comenta a continuación.

Lo primero que debe descartarse ante un conteo disminuido de plaquetas es la presencia de pseudotrombocitopenia, una condición de la sangre que se caracteriza por conteos falsos y bajos de plaquetas *in vitro* al ser procesada por los contadores automáticos de células. Esta condición se presenta hasta en el 15 % de los casos de trombocitopenia y no amerita mayor protocolo de estudio ni tratamiento. Hay dos causas de pseudotrombocitopenia: la aglutinación de plaquetas y el satelismo plaquetario, siendo por mucho la más frecuente la primera.

- **Aglutinación de plaquetas**.
  De forma general, las muestras de biometría hemática se toman mezclando la sangre con ácido etilen-diamino-tetra-acético (EDTA), un anticoagulante que permite el procesamiento adecuado de la muestra. Las plaquetas de algunos pacientes presentan IgG en su superficie dirigido contra EDTA, por lo que al entrar en contacto se aglutinan, formando cúmulos de plaquetas que son interpretados por los contadores automáticos como una sola célula de gran tamaño, ocasionando disminución de las cifras de plaquetas y aumento del volumen medio plaquetario. Estos pacientes -además del descenso en el conteo de plaquetas- pueden presentar aumento en el conteo de leucocitos, ya que los cúmulos de plaquetas pueden ser considerados células blancas por los contadores automatizados de células.
- **Satelismo plaquetario**.
  Esta es una causa poco conocida de pseudotrombocitopenia, ya que su presencia rara vez ocasiona descensos de plaquetas menores a 150.000 células/µL. Se caracteriza por la adhesión de plaquetas a la superficie de polimorfonucleares, monocitos, linfocitos y megacariocitos causando la formación de rosetas sobre dichas células. El sustento fisiopatológico es el mismo.

Por tanto, en todo paciente con trombocitopenia deberá realizarse un frotis de sangre periférica (con el cual podrían visualizarse las plaquetas aglutinadas o en rosetas) y conteos de plaquetas utilizando un anticoagulante diferente a EDTA (por ejemplo, citrato o heparina). La pseudotrombocitopenia no requiere ningún tratamiento.

Una vez descartada pseudotrombocitopenia y confirmada trombocitopenia real, lo primero y más importante será el Frotis de Sangre Periférica (FSP), que guiará el abordaje diagnóstico del paciente. A continuación se mencionan los datos de mayor importancia y su orientación:

- La presencia de plaquetas gigantes asociado a inclusiones dentro de las células blancas → Trombocitopenias hereditarias.
- La presencia de esquistocitos (asociados a hemólisis) → Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome urémico hemolítico (SUH), coagulación intravascular diseminada (CID). Realizar pruebas de función hepática (PFH), tiempos de coagulación, niveles de fibrinógeno y Dímero D.
- Microesferocitos, aglutinación de células rojas → Posibilidad de Síndrome de Evans.
  Realizar conteo de reticulocitos, PFH.

Ante la presencia de esferocitos y esquistocitos, la prueba de Coombs positiva concluirá Sd. de Evans. En casos negativos, orienta a CID, PTT Y SUH.

- Blastos, células rojas nucleadas, **anomalía Pelger–Huët**, dacriocitos → Desorden primario de la médula ósea.
  Deberá realizarse un aspirado de médula ósea (AMO).
- Linfocitosis, linfocitos atípicos, neutrofilia, granulaciones tóxicas → Proceso infeccioso/sepsis.
  Realizar VSG, PCR, Cultivos, etc.
- Trombocitopenia aislada: Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), trombocitopenia inducida por drogas (TID), algunos agentes infecciosos (HIV, VHC, H. pylori) trombocitopenia inducida por heparinas, trombocitopenia gestacional (TG), CID.
  En estos planos el contexto clínico deberá guiar tu abordaje.

(Ver figura 1 en la página siguiente)

Clasificación

- Trombocitopenias **centrales**.
- Trombocitopenias **periféricas**.
  Se produce una gran destrucción de plaquetas a nivel periférico. En la médula ósea aumenta el número de megacariocitos para poder incrementar la producción plaquetaria.

(Ver tabla 1 en las páginas siguientes)

Trombocitopenia por fármacos

Los fármacos implicados son **diuréticos tiacídicos** (los más frecuentes), heparina, quinidina, fenitoína, sales de oro, etanol. Los mecanismos por los que puede producirse son:

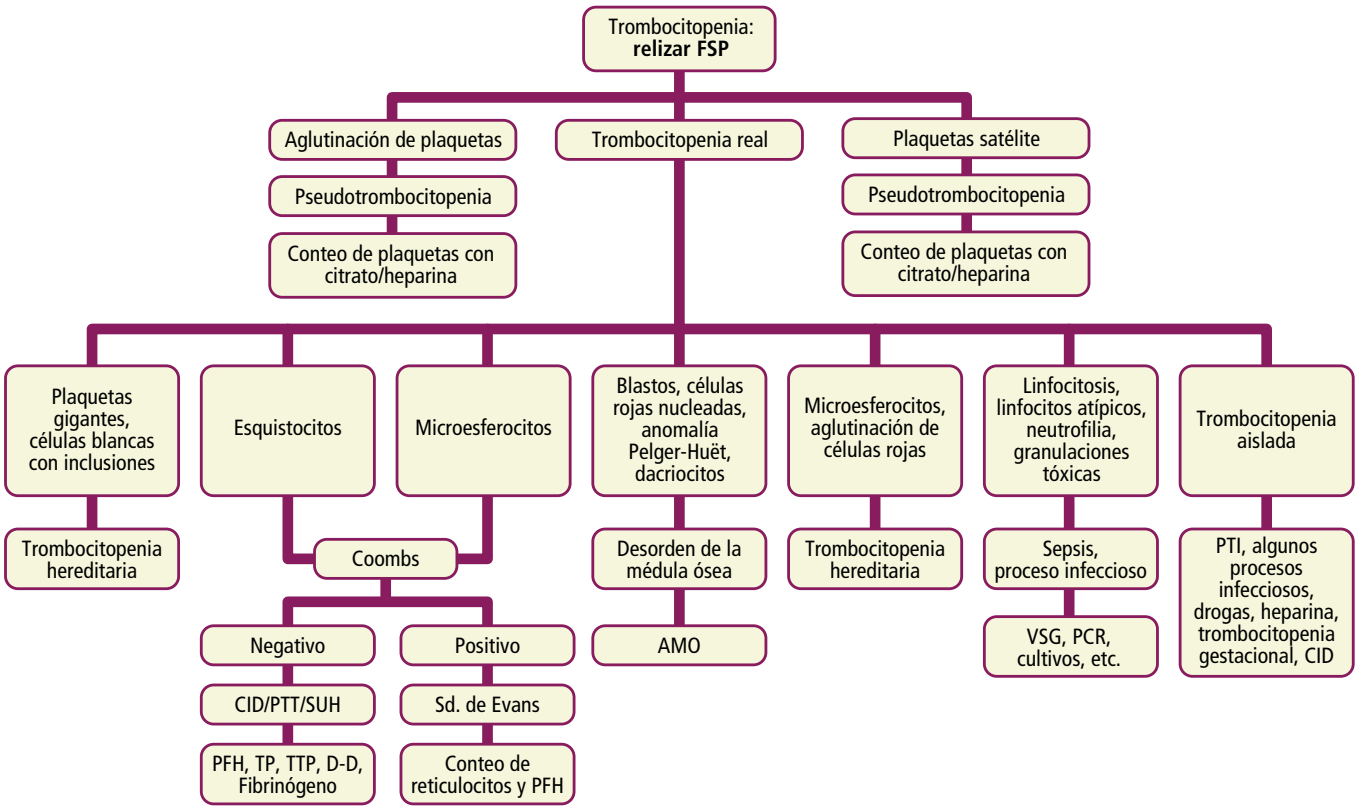


Figura 1. Abordaje de trombocitopenias.

- Inhibición directa de la producción plaquetaria.
- Autoinmune.

La actitud terapéutica será suspender el fármaco y, en casos graves, administrar esteroides.

- PTI crónica o enfermedad de Werlhof.
  En adultos jóvenes, sobre todo mujeres y recuperación no espontánea en la mayoría (90 %). Suelen existir recurrencias de la enfermedad.

16.1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Concepto

Proceso autoinmune por **autoanticuerpos IgG** que se dirigen contra antígenos plaquetarios (sobre todo de la **GP Ib** o de la **GP IIb/IIIa**). Estos anticuerpos actúan como opsoninas acelerando la eliminación de las plaquetas de manera extravascular por las células del sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo. Además, puede bloquear la función de dichas GP (inhibiendo la adhesión –GP Ib– o la agregación –GP IIb/IIIa– plaquetaria).

Es la causa más frecuente de trombocitopenia en la práctica clínica y se puede producir a cualquier edad.

Clínica

En la mayoría de los casos se observan lesiones purpúricas (petequias, equimosis) **(ver figura 2)**, pero puede haber hemorragias mucosas e, incluso, cerebrales (muy raro). Podemos distinguir dos formas clínicas:

- PTI aguda.
  Más frecuente en niños, hasta un 80 % aparece tras infecciones víricas en vías respiratorias altas y asocian con frecuencia linfocitosis y eosinofilia. La recuperación suele ser espontánea y no recidivan.

Figura 2. Lesiones purpúricas (sobre todo petequias) en miembros inferiores en un paciente con una púrpura trombocitopénica inmune. *Tomada de DTM, Diagnóstico y Tratamiento Médico. Marbán.*

TROMBOCITOPENIAS CENTRALES (DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA)		
POR AFECTACIÓN GLOBAL DE LA HEMOPOYESIS	Supresión o hipoplasia	- Anemia aplásica - Hemopatías malignas - Otras lesiones medulares
	Hematopoyesis ineficaz	- Síndromes mielodisplásicos - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) - Anemias megaloblásticas - Hereditarias: síndrome de Wiskott-Aldrich, TAR
POR DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE MEGACARIOCITOS	- Púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida - Trombocitopenia cíclica central - Otras (infección, enolismo)	

TROMBOCITOPENIAS PERIFÉRICAS (DISMINUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA PLAQUETARIA*)		
INMUNES	Autoinmunes	- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) - Trombocitopenia por fármacos - Púrpura trombocitopénica asociada (VIH, VHC, LES, linfomas,...)
	Aloinmunes	- Trombocitopenia neonatal aloinmune - Trombocitopenia postransfusional - Refractariedad a las transfusiones de plaquetas
	Otras	- Pseudotrombocitopenias inmunes - Trombocitopenia cíclica periférica - Síndrome antifosfolípido - EICH - EVOH
NO INMUNES	Por consumo	- Microangiopatías trombóticas: PTT y SHU - Coagulación intravascular diseminada (CID)
	Por destrucción	- Circuitos extracorpóreos, infecciones
	Por pérdida al exterior	- Hemorragias, hemodiálisis
	Por distribución anormal	- Hiperesplenismo, hipotermia

MO: médula ósea. EICH: enfermedad del injerto contra el huésped. EVOH: enfermedad venosa oclusiva hepática. PTT: púrpura trombótica trombocitopénica. SHU: síndrome hemolítico urémico.
*En condiciones normales la vida media de las plaquetas es de unos 12 días.

Tabla 1. Clasificación de las trombocitopenias.

Diagnóstico

- Clínico y de exclusión (hay que descartar otras causas de trombocitopenia inmune como lupus eritematoso sistémico, infección por VIH o linfoma).
- Detección de autoanticuerpos específicos en plasma (negativa en más del 20 %).

Además, en la médula ósea los megacariocitos están aumentados.

Tratamiento

Pacientes asintomáticos y con plaquetas superiores a 30.000, pueden permanecer sin tratamiento a menos que sean sometidos a procedimientos quirúrgicos o trabajo de parto.

- **Primera línea**.
  - **Corticoides** (prednisona 1 mg/kg/día durante 4 semanas, o dexametasona i.v. 40 mg/día durante 4 días).
    Es el tratamiento inicial. Produce una disminución de la fagocitosis mediada por los macrófagos y de la síntesis de autoanticuerpos. Un 70-90 % de los pacientes presentan una buena respuesta aunque la mayoría recidiva en cuanto se suspende la corticoterapia.
    En caso de falta de respuesta se puede agregar danazol.
- **Segunda línea**.
  - **Esplenectomía** (mejor por vía laparoscópica).
    Tratamiento de elección en casos refractarios a esteroides o que precisan dosis tan elevadas de esteroides y durante tanto tiempo, que producen efectos secundarios importantes. Con la extirpación del bazo se elimina el lugar principal de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. El 80 % de los pacientes presentan una buena respuesta y, si reaparece la trombocitopenia, se pueden volver a administrar esteroides. Se debe vacunar para prevenir las infecciones por gérmenes encapsulados.
    Se considerarán casos refractarios a los pacientes que no respondan a la terapia con esteroides y esplenectomía, en dichos casos se podrá agregar danazol y pasar a terapia de 3.ª línea.
- **Tercera línea**.
  - Andrógenos.
    Disminuyen la expresión de los receptores para la fracción constante de la IgG situados en los macrófagos esplénicos, disminuyendo la destrucción plaquetaria.
  - Inmunosupresores.
    Ciclofosfamida, azatioprina, vincristina,...
  - Plasmaféresis.
    Para eliminar los autoanticuerpos.
  - Rituximab (anti-CD20).
  - Transfusión de plaquetas.
    En pacientes con hemorragia muy severa (inestabilidad hemodinámica o peligro vital), puede estar indicada la transfusión de plaquetas de forma "desesperada" (ya que la rentabilidad de la transfusión de plaquetas es muy baja).
- **Elevación rápida de las cifras de plaquetas en situaciones de urgencia**.
  - **Gammaglobulina i.v.**.
    Indicada en situaciones urgentes (p. ej., hemorragia activa) y durante el embarazo. Se une a los receptores para IgG de las células del sistema mononuclear fagocítico, lo que evita que se unan a las plaquetas cubiertas por autoanticuerpos, elevando **rápidamente** su número.

16.2. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome de Moschcowitz

(Se estudia en Nefrología)

Tema 17

Trombocitopatías

Concepto y clasificación

Las trombocitopatías son un conjunto de enfermedades caracterizadas por anomalías plaquetarias que afectan a su función. Se pueden distinguir:

- **Trombocitopatías congénitas**.
  Pueden cursar con hemorragias graves pero son poco frecuentes debido a que la herencia suele ser recesiva. La incidencia de las formas heterocigotas debe ser muy superior pero suelen pasar clínicamente desapercibidas.
- **Trombocitopatías adquiridas**.
  Son más frecuentes y secundarias a patologías o a fármacos.

Clínica

La manifestación clínica típica es la diátesis hemorrágica (o predisposición al sangrado) en ausencia de trombocitopenia o, si la hay, la diátesis es mayor de la que correspondería por la cifra de plaquetas. Ante un paciente con diátesis hemorrágica hay que tener presente que las trombocitopenias son más frecuentes que las trombocitopatías.

17.1. Trombocitopatías congénitas

Síndrome de Bernard-Soulier o enfermedad de las plaquetas gigantes

Herencia

Autosómica recesiva.

Patogenia

Las plaquetas son gigantes y deficientes en glicoproteínas del complejo **GPIb-IX**, por lo que disminuye la adhesión de las mismas al factor de von Willebrand (que está unido al colágeno del subendotelio).

Diagnóstico

Estudios en el agregómetro ↓ (el agregómetro nos permite saber dónde se encuentra el defecto funcional: déficit de glicoproteínas, alteración del almacenamiento o la secreción de gránulos. Se utilizan diferentes agentes agregantes: ristocetina, ADP, colágeno, adrenalina, ácido araquidónico, tromboxano A_2) o ausencia de agregación con **ristocetina** (que no se corrige al añadir plasma porque la que está alterada es la plaqueta, **distinto en la enfermedad de von Willebrand**).

Enfermedad de Glanzmann

Herencia

Autosómica recesiva.

Patogenia

Existe un déficit de glicoproteína **IIb-IIIa**, imprescindible para la interacción plaqueta-plaqueta (agregación) mediante proteínas adhesivas del plasma (fibrinógeno, factor de von Willebrand). Como consecuencia, no se puede formar el tapón hemostático y los sangrados pueden ser importantes.

Diagnóstico

Estudios en el agregómetro: agregación con **ristocetina normal** y alterada (↓ o ausente) con ADP, colágeno, adrenalina o tromboxano A_2 (agentes que requieren la presencia de GP IIb-IIIa).

17.2. Trombocitopatías adquiridas

Destacan en este grupo:

- Uremia.
  Es muy frecuente y suele asociarse con hemorragias.
- Hepatopatías.
  Altamente compleja y secundaria a deficiencias en los factores de la coagulación, trombopenia y aumento de la fibrinólisis.
- Síndromes mieloproliferativos crónicos.
  Sobre todo por disminución de la adhesión plaquetaria y déficit del factor III.
- Fármacos.
  El AAS puede producir hemorragias graves, debido a la alteración que produce en la agregación plaquetaria. El efecto de una sola dosis dura 4-5 días.

Tema 18

Alteraciones de la coagulación

18.1. Alteraciones congénitas de la coagulación

Enfermedad de Von Willebrand (EVW)

Concepto

Es una enfermedad congénita producida por una anomalía cualitativa y/o cuantitativa del factor de von Willebrand (FvW), generalmente de transmisión autosómica dominante. Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.

Clasificación

- **Tipo 1**.
  Déficit cuantitativo parcial del FvW.
- **Tipo 2**.
  Déficit cualitativo del FvW.
  - **2A**.
    ↓ de la función del FvW plaqueta-dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular.
  - **2B**.
    ↑ de la afinidad del FvW por la glicoproteína Ib plaquetaria.
  - **2M**.
    ↓ de la función del FvW plaqueta-dependiente, con presencia de multímeros de alto peso molecular.
  - **2N** (variante **N**ormandía).
    ↓ de la afinidad del FvW por el factor VIII de la coagulación (FVIII). Herencia autosómica recesiva.
- **Tipo 3**.
  Déficit cuantitativo total del FvW. Es la forma más grave y de herencia recesiva.

También existe una **EvW adquirida** por presencia de anticuerpos anti-FvW en determinadas patologías (LES, síndromes linfoproliferativos, gammapatías monoclonales, hipernefroma,...).

Clínica

La clínica varía según la severidad del déficit, pero predominan las formas leves (el sangrado aparece tras procedimientos invasivos o traumatismos). Las hemorragias suelen ser cutaneomucosas (posextracción dental, epistaxis, equimosis, metrorragia) pero también pueden ser intramusculares e intraarticulares (hemartros).

Casos clínicos

Sangrado tras extracción dental,…
Antecedentes familiares
Tiempo de sangría ↑

Diagnóstico

- Niveles de FvW disminuidos.
- Estudio de agregación/coagulación.
  ↑ tiempo de hemorragia, ↑ TTPa con TP normal, ↑ PFA-100, ↓ agregación plaquetaria inducida por ristocetina.
- Estudio del fenotipo (recuerda que la historia familiar es muy importante).

Tratamiento

En caso de hemorragia:

- Lo primero es realizar una buena hemostasia local (en caso de extracción dentaria o cirugía) con medidas locales de compresión.
- **Fármacos** (en orden de utilización).
  - Hemostáticos locales (goma de fibrina, trombina local,...).

  Si no es suficiente:
  - Antifibrinolíticos (ácido tranexámico).

  Si no es suficiente:
  - Acetato de desmopresina (DDAVP).
    Aumenta la liberación de FvW (sólo útil en los tipos 1 y 2; en el 2B puede producir fenómenos trombóticos).
- **Concentrados plasmáticos de FvW**.
  Pueden ser humanos o recombinantes.

Hemofilia

Concepto y clasificación

Es una enfermedad hereditaria producida por el déficit congénito de una de las proteínas que participan en la coagulación.

- **Hemofilia A**.
  Déficit del factor VIII (FVIII). Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Es la más frecuente.
- **Hemofilia B**.
  Déficit del factor IX (FIX). Herencia recesiva ligada al cromosoma X.
- **Hemofilia C**.
  Déficit del factor XI (FXI). Herencia autosómica recesiva.

Según la severidad del déficit se pueden clasificar en:

- Hemofilia **severa**.
  <1 % del nivel del factor. Hemorragias espontáneas o ante mínimos traumatismos.
- Hemofilia **moderada**.
  1-5 % del nivel del factor. Hemorragia en cirugía o pequeños traumatismos.
- Hemofilia **leve**.
  >5 % del nivel del factor. Hemorragias en cirugía mayor o grandes traumatismos. Es la más frecuente.

Las **portadoras** suelen tener menor nivel del factor de lo habitual (alrededor del 50 %), puesto que sólo tienen un cromosoma X afecto. Lo más frecuente es que no presenten sintomatología. Todas las hijas de un varón hemofílico A serán portadoras y todos los hijos sanos.

Clínica

- **Hemartros** (90 %).
  Sobre todo en rodillas, seguida de codos, tobillos, hombros y muñecas.
- Hemorragias intramusculares.
- Otras hemorragias.
  Intracraneal, orofaríngea, digestiva, epistaxis, hematuria, equimosis -pero no petequias-, etc.

Casos clínicos

Varón con antecedentes heredofamiliares de **varones** con sangrados durante cirugías, hemartros o hemorragias frecuentes. Acude por hemartros en rodillas u otras hemorragias.

Diagnóstico

- Laboratorio.
  - ↑ TTPa con TP normal (el TTPa se normaliza tras incubar el plasma del paciente con otro normal porque contiene el factor deficitario; si no se corrige, sugiere la presencia de inhibidores antifactor, p. ej., síndrome antifosfolípido).
  - Niveles del factor deficitario.
- **Genotipo**.
  Estudio de la mutación responsable del déficit. Importante para el diagnóstico de posibles portadoras y para el diagnóstico prenatal.

Tratamiento

En general, se desaconseja el uso de aspirinas y la punción de los hemartros.

- **Fármacos**.
  Hemostáticos locales, antifibrinolíticos (ácido tranexámico), DDAVP (de primera elección en la hemofilia A leve).
- **Sustitutivo**.
  Concentrados de factor VIII, IX y XI. Si no se dispone de éstos, se puede administrar concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA).

Pueden aparecer inhibidores (aloanticuerpos antiFVIII o FIX) durante el tratamiento, que harán que disminuya el rendimiento de los concentrados. En estos casos se aumentará la dosis de concentrados de factor y, si no es suficiente, se puede dar factor VII recombinante activo (rFVII) o CCPA.

Las hemofilias van por orden:

- VIII → A
- IX → B
- XI → C

18.2. Alteraciones adquiridas de la coagulación

Coagulación intravascular diseminada

Concepto

Trastorno en el que se produce una producción excesiva de trombina que ocasiona trombosis y consumo de plaquetas y factores de la coagulación, que conducen a la aparición de hemorragias.

Etiología

- Infecciones (sobre todo bacterianas, por gramnegativos –*E. coli*–).
- Traumatismos severos (sobre todo encefálicos, por liberación de fosfolípidos).
- Cáncer (recuerda que podía aparecer en la LAM-M3).
- Trastornos obstétricos.
  Abruptio placentae, preeclampsia,...
- Alteraciones vasculares.
  Aneurisma aórtico, síndrome de Kasabach-Merritt,...
- Anemia hemolítica microangiopática.
  Como complicación de la PTT, SHU o HELLP (recuerda, presencia de esquistocitos en sangre periférica).

Clínica

Hemorragias y, en ocasiones, trombosis de grandes vasos.

Diagnóstico

No hay ninguna prueba que asegure al diagnóstico.

- ↓ plaquetas / ↑ TP y TTPa.
- ↑ dímero D / ↓ fibrinógeno / ↑ productos de degradación de fibrina (PDF).
- Otras.
  ↓ FV y FVIII, ↓ antitrombina III,...

Tratamiento

- Tratar la causa desencadenante.
- Según predomine:
  - Hemorragia.
    Tratamiento sustitutivo con plaquetas y factores de la coagulación (plasma fresco congelado, crioprecipitados).
  - Trombosis.
    Tratamiento anticoagulante con heparina a dosis bajas.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una afección autoinmune que se caracteriza por el desarrollo de trombosis recurrentes (venosas y arteriales), complicaciones obstétricas (abortos o pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombocitopenia o anemia hemolítica) asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF inhiben a los fosfolípidos, por lo que son las plaquetas las que se encargan de activar la coagulación, produciendo fenómenos trombóticos (y no hemorragias). Los AAF mejor conocidos son los Ac anticardiolipina, la β_2 glicoproteína y el anticoagulante lúpico. El SAF puede ser primario o asociarse a otras patologías inmunes, en especial al lupus eritematoso sistémico.

18.3. Trombofilias

Son alteraciones del sistema de la coagulación que predisponen a la patología tromboembólica venosa. Pueden ser genéticas o adquiridas.

Las trombofilias son una causa poco frecuente de trombosis, y por ello no deben estudiarse en todos los pacientes tras un episodio trombótico, sino sólo en casos seleccionados.

Debe sospecharse y solicitarse estudio de trombofilia en:

- Jóvenes (<50 años) con TVP o TEP en ausencia de factores de riesgo para la trombosis (obesidad, encamamiento, fractura, cirugía previa).
- Dos o más trombosis sin causa aparente.
- Trombosis de localización inusual.
- Trombosis durante la gestación o toma de anticonceptivos (aunque ambas pueden ser causa de trombosis, se recomienda hacer estudio de trombofilia).
- Abortos de repetición sin causa ginecológica.
- Trombosis neonatal no justificada.
- Antecedente familiar con estudio de trombofilia positivo.
- Pacientes que sean resistentes a las dosis de tratamientos anticoagulantes habituales.
- Pacientes que presentan necrosis de piel inducida por los anticoagulantes orales.

El estudio trombofílico no es urgente y no debe realizarse en el momento agudo del evento trombótico. Tampoco puede

hacerse si el paciente está en tratamiento con dicumarínicos (sí se puede hacer si está tratado con HBPM).

Entidades a investigar en estudio de trombofilia

La existencia de cualquiera de los test de trombofilia positivo conlleva un mayor riesgo de trombosis, pero la mayoría de estos individuos no desarrollaran nunca trombosis.

Mutación del factor V Leiden

El factor V Leiden se debe a un polimorfismo en el gen del factor V que produce el cambio Arg/Glu 506. Dicho cambio confiere al factor V resistencia a la inhibición por la proteína C activada (que inhibe la cascada de coagulación). Es la **trombofilia más frecuente en la población occidental**. Esta mutación puede ser en homo o heterocigosis.

Mutación 20210 A del gen de la protrombina

La mutación favorece una mayor actividad de la protrombina en el plasma, aumentando riesgo trombótico entre 2 y 3 veces. Esta mutación puede ser en homo o heterocigosis.

Déficit de antitrombina III

Niveles <50 % aumentan el riesgo trombótico.

Síndrome antifosfolípido

(Se estudia en Reumatología)

Déficit de proteína C

El déficit congénito puede ser homocigoto (muy grave, produce la púrpura fulminante neonatal: trombosis de vasos medianos y pequeños, con necrosis cutánea generalizada), o heterocigoto (clínica variable, incluso asintomáticos). El déficit adquirido de proteína C se produce en hepatopatías o CID.

El tratamiento de la púrpura fulminante neonatal es específico con concentrado de proteína C.

Los pacientes con déficit de proteína C tienen riesgo elevado de padecer **necrosis cutánea con dicumarínicos**, así que si se emplean se debe vigilar de forma estrecha la aparición de esta entidad (si aparece se cambiarán los dicumarínicos por HBPM).

En ocasiones se asocia al déficit de proteína S.

Déficit de proteína S

La proteína S actúa como cofactor de la proteína C. Las características clínicas de los déficits congénitos y adquiridos son similares a los de la proteína C, pero no se dispone de concentrado de proteína S para el tratamiento.

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia produce daño endotelial con aumento del factor tisular, aumento del factor V Leiden, y descenso de la proteína C. Eleva el riesgo trombótico tanto arterial como venoso.

La hiperhomocisteinemia se trata mediante complejos vitamínicos (B_6-folato-B_{12}), que disminuyen los niveles de homocisteína.

Tratamiento

El tratamiento agudo de la **trombosis** es el mismo que en pacientes sin trombofilias (en general, anticoagulación con HBPM y luego con dicumarínicos v.o.).

Los pacientes con **antecedente de trombosis** y trombofilias de **alto riesgo** deben recibir anticoagulación profiláctica con dicumarínicos de por vida.

Los pacientes sin antecedentes de trombosis y algunas trombofilias deberán recibir profilaxis específica en situaciones de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa:

- Mutación del factor V Leiden.
  HBPM a dosis profiláctica alta (75 % de la terapéutica).
- Mutación 20210 A del gen de la protrombina.
  HBPM a dosis profiláctica alta (75 % de la terapéutica).
- Déficit de antitrombina III.
  Concentrado de **AT-III**.

- Mutación del factor V Leiden **homocigota**
- Mutación 20210 A del gen de la protrombina **homocigota**
- Déficit de antitrombina III
- Síndrome antifosfolípido
- Presencia de ≥ 2 trombofilias distintas de las anteriores

Tabla 1. Trombofilias de alto riesgo.

18.4. Alteraciones de la coagulación en el embarazo y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

La gestación y el puerperio son ya de por sí estados protrombóticos. Es importante estratificar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en todas las embarazadas en función de la presencia de trombofilias y de otros factores de riesgo para establecer la necesidad de profilaxis con anticoagulantes.

Si es necesario tratamiento anticoagulante, se realizará con **heparinas de bajo peso molecular (HBPM)** mientras dure la gestación.

	ALTERACIÓN
GRUPO DE RIESGO ALTO	- Mutación del factor V Leiden **homocigota** - Mutación 20210 A del gen de la protrombina **homocigota** - Déficit de antitrombina III - Síndrome antifosfolípido - Heterocigoto para el factor V Leiden + heterocigoto para la mutación 20210A de la protrombina
GRUPO DE RIESGO MODERADO	- Déficit de proteína C - Déficit de proteína S
GRUPO DE RIESGO BAJO	- Heterocigoto para el factor V Leiden - Heterocigoto para la mutación 20210A de la protrombina - Hiperhomocisteinemia

Tabla 2. Riesgo de las distintas trombofilias para padecer ETEV en embarazadas.

Indicaciones de prevención de la ETEV en el embarazo

- Pacientes de **riesgo muy alto**.
  Profilaxis antenatal con HBPM a dosis terapéuticas, y posnatal con dicumarínicos.
  Incluye embarazadas con antecedentes de ETEV y que estuvieran todavía tomando dicumarínicos en el momento de quedarse embarazadas.
- Pacientes de **riesgo alto**.
  Profilaxis antenatal con HBPM a dosis profilácticas, y posnatal con HBPM durante 6 semanas.
  Incluye las siguientes circunstancias:
  - Embarazadas con antecedentes de ETEV actualmente sin tratamiento, y alguna de las siguientes circunstancias:
    - Factor de riesgo permanente para ETEV (p. ej., trombofilias).
    - Antecedentes familiares de ETEV.
    - ETEV idiopática.
    - ETEV secundaria al embarazo.
  - Trombofilias asintomáticas de riesgo alto o moderado.
- Pacientes de **riesgo moderado**.
  Profilaxis posnatal con HBPM durante 6 semanas. La profilaxis antenatal es controvertida y se debe individualizar (vigilancia clínica, antiagregación con ácido acetilsalicílico, o HBPM).
  Incluye las siguientes circunstancias:
  - Embarazadas con antecedentes de ETEV actualmente sin tratamiento, que se debiera a **factores de riesgo transitorios**, y en ausencia de historia familiar de ETEV.
  - Trombofilias asintomáticas de riesgo bajo.

Tema 19

Anticoagulantes

19.1. Heparinas

TIPOS DE HEPARINAS

-Heparinas no fraccionadas:
- Heparina cálcica (en desuso): vía subcutánea (sc)
- Heparina sódica: vía intravenosa

- Heparinas de bajo peso molecular: vía sc

Tabla 1. Heparinas habituales.

Mecanismo de acción

La heparina es un anticoagulante que actúa sobre la vía intrínseca de la coagulación:

- Las **heparinas no fraccionadas** (HNF).
  Potencian la actividad anticoagulante de la antitrombina III (ATIII), que inhibe a la trombina y a los factores X, XI, IX y XII activados. Para el control del tratamiento con HNF se utiliza el TTPa (ratio TTPa 1,7-2).
- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen actividad antiFXa (menor riesgo de sangrado).
  Se usan más, tienen mayor biodisponibilidad que las HNF y su eliminación es renal (en horas). Producen menos frecuentemente trombopenia que las HNF. Aunque la mayoría de la población no necesita control para las HBPM, y de manera general no son necesarios los controles de tiempos de coagulación, ante pacientes de riesgo es necesario monitorizar el rango terapéutico de las HBPM mediante la medición de la actividad antiXa: pacientes con insuficiencia renal, embarazadas, obesos, edad muy avanzada, etc.

Contraindicaciones

- Hemorragia activa (postoperatoria, espontánea) o antecedentes de hemorragia (cerebral, subaracnoidea).
- Hipertensión arterial no controlada (crisis hipertensiva).
- Cirugía ocular o del sistema nervioso central reciente.
- Trombocitopenia inducida por heparina.
- Insuficiencia renal.
  Clásicamente se ha considerado que las HBPM están contraindicadas en insuficiencia renal porque su eliminación es renal. No obstante, actualmente se considera una contraindicación relativa, y si no existieran otros métodos efectivos para anticoagular al paciente, se podrían usar las HBPM monitorizando la dosis a través de los niveles de antiXa.

Efectos secundarios

- **Sangrado** por exceso de dosis (es el más frecuente).
  Puede aparecer en cualquier localización (en el retroperitoneo produce un cuadro de dolor lumbar con sudoración, palidez, hipotensión y taquicardia).
- **Trombopenia inducida por heparina (TIH)**.
  Relativamente frecuente, ya que afecta al 10-15 % de los pacientes tratados con heparina. Cursa con aumento de riesgo de **hemorragias**, pero también de **trombosis paradójicas** por la formación de agregados plaquetarios. La mayoría de los casos son leves y se producen por la inducción directa de la agregación plaquetaria que ejerce la heparina (TIH I). Existe también una forma rara y grave producida por la formación de autoanticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario IV (TIH II), que induce la agregación y activación plaquetaria con mayor riesgo de trombosis.
  El tratamiento consiste en suspender la heparina y sustituirla por **hirudina**, un inhibidor específico de la trombina.
- Otros.
  Osteoporosis, necrosis cutánea (en el lugar de inyección), alopecia, hipersensibilidad, hipoaldosteronismo,...

El **antídoto** de la heparina sódica es el **sulfato de protamina**.

En el caso de que un paciente que lleve heparina y deba someterse a una intervención:

- Intervención programada.
  Suspender la heparina al menos 6 horas antes de la intervención.
- Intervención urgente.
  Suspender heparina y administrar sulfato de protamina (en caso de heparina sódica).

19.2. Anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol

Generalidades

Los anticoagulantes orales (ACO) impiden la acción de la vitamina K al inhibir la enzima vitamina K epóxido reductasa. Así, actúan sobre los factores de la coagulación vitamina K-dependientes: II, VII, IX, X, proteínas C y S.

El control de la anticoagulación oral se realiza a través del tiempo de protrombina (TP), que debe mantenerse entre 1,5 a 2 veces el valor control (para monitorizarlo se utiliza el **INR** –índice normalizado internacional del TP–).

Para simplificar, el INR tiene que estar entre 2-3 veces excepto en caso de prótesis cardiacas mecánicas, anticoagulante lúpico o trombosis de repetición que estarán entre 2,5-3,5 o 3-4.

En pacientes en tratamiento con ACO que estén excesivamente anticoagulados podemos encontrar un alargamiento tanto del TP como del TTPa.

Tratamiento

Los ACO tardan unos días en alcanzar la anticoagulación y, tras su suspensión, son necesarios unos días hasta alcanzar un tiempo de coagulación normal.

Cuando se inicia un tratamiento anticoagulante oral se administran conjuntamente durante unos días heparina y ACO, puesto que las heparinas actúan en horas. Cuando el ACO alcanza el nivel de anticoagulación esperado (INR óptimo y estable, generalmente por encima de 2) se retira la heparina.

En el caso de que un paciente anticoagulado deba someterse a una intervención con riesgo de sangrado:

- Intervención programada.
  Suspender el ACO 3-4 días antes y sustituirlo por heparina.
- Intervención urgente.
  Suspender ACO y administrar vitamina K. Si no se puede esperar las 6-8 horas que ésta tarda en hacer efecto, además de la vitamina K, administrar plasma fresco congelado (aporta los factores de la coagulación vitamina K-dependientes, que

están inhibidos). Si la situación es de extrema urgencia (sangrado cerebral, hemorragia retroperitoneal, aneurisima de aorta roto...), administrar **concentrado de complejo protrombínico** (CCP; contiene todos los factores vitamina K-dependientes: II, VII, IX y X), que es el método más efectivo para la reversión del INR pues actúa de manera inmediata. El plasma fresco congelado es menos eficaz que el CCP pues su capacidad de corrección es más lenta y arbitraria y requiere altos volúmenes de plasma para poder corregir un INR supraterapéutico; por otro lado su poder de reversión es mucho más lento que el CCP pues para su uso requiere solicitar pruebas cruzadas al banco de sangre, descongelar el plasma para poder administrarlo al paciente y pasarle varias bolsas de una en una hasta que revierta el INR. La vitamina K debe administrarse siempre en todos los casos graves, conjuntamente con el CCP o el plasma fresco congelado.

La suspensión del tratamiento anticoagulante y antiagregante previo a una cirugía de bajo riesgo es controvertida y muchas veces estos tratamientos se mantienen para evitar el riesgo de eventos trombóticos (especialmente en pacientes de alto riesgo como los portadores de válvulas protésicas cardiacas). Por ejemplo, en la cirugía de cataratas, que se realiza con anestesia tópica y la herida quirúrgica se realiza sobre la córnea (tejido carente de vasos sanguíneos y que por lo tanto no sangra), se mantienen ambos tratamientos.

Hay muchos fármacos que pueden inhibir o potenciar el efecto de los anticoagulantes orales (AINE, metronidazol, cotrimoxazol,...). Por ejemplo, la rifampicina y los anticonceptivos orales inhiben la acción de los ACO.

Efectos secundarios

- **Sangrado** por exceso de actividad (es el más frecuente).
- Necrosis cutánea.
  Como consecuencia de la trombosis de capilares en el tejido celular subcutáneo. Se observa con mayor frecuencia en individuos con déficit de proteína C y/o S.

El **antídoto** es la vitamina K y, si existe sangrado activo o es una urgencia, se administra plasma fresco congelado o CCP (que es más rápido y efectivo).

Recuerda que...

Los anticoagulantes orales están **contraindicados en el embarazo**, por lo que durante el mismo se debe anticoagular con HBPM.

(Ver tabla 2)

19.3. Nuevos anticoagulantes orales

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo por sintetizar nuevos anticoagulantes orales más eficaces o seguros que la warfarina y el acenocumarol, y que eviten la necesidad de hacer controles periódicos.

	HNF	HBPM	ACENOCUMAROL
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Heparina sódica: bomba de infusión i.v.	s.c.	v.o.
MECANISMO DE ACCIÓN	Potenciación de antitrombina (inhibición de trombina y X, IX, XI y XII activados)	Anti-Xa	Inhibición de la vitamina K (inhibición de II, VII, IX y X)
CONTROL DE CORRECTA ANTICOAGULACIÓN	TTPa (≈ 60 seg)	No precisa (si necesario, actividad anti-Xa)	TP e INR (2-3) (mayor en prótesis valvulares mecánicas, SAF, trombosis de repetición)
METABOLISMO	Hepático	Renal	Hepático
EFECTOS ADVERSOS	- Sangrado - Trombopenia inducida por heparina - Trombosis - Otros: osteoporosis, necrosis cutánea, alopecia, hipoaldosteronismo, hipersensibilidad, etc.	Los de la HNF, pero: - ↓ riesgo de sangrado - ↓ riesgo de trombopenia inducida por heparina - ↓ riesgo de osteoporosis	- Sangrado - Necrosis cutánea (+ frecuente si déficit de proteína C y/o S) - Numerosas interacciones
ANTÍDOTO	Sulfato de protamina (1mg por cada 100 UI administradas en últimas 4 h)	No tiene	Vitamina K
NECESIDAD DE CIRUGÍA	Suspender 2-4 horas antes	Dosis profilácticas: suspender 12 h antes Dosis terapéuticas: suspender 24 h antes	Programada: sustituir por HBPM 2-3 días antes De urgencia >6 horas: vitamina K De urgencia <6 horas: vitamina K + plasma fresco congelado o CCP

Tabla 2. Heparinas Vs acenocumarol.

Las **indicaciones** actuales de los nuevos anticoagulantes orales son:

- Profilaxis tromboembólica tras cirugía de cadera o rodilla.
- Fibrilación auricular no valvular (sin valvulopatía mitral ni prótesis valvulares) con criterios de anticoagulación.

Además, rivaroxaban está aprobado para el tratamiento de la TVP y prevención de nuevos episodios (TVP recurrente).

Dabigatran

Inhibidor directo de trombina (IIa). No precisa controles de coagulación. Se administra en dosis fijas y no tiene antídoto. Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

En fibrilación auricular no valvular, la dosis alta (150 mg/12 h) ha demostrado ser más eficaz (menos ictus) e igual de segura que los dicumarínicos, y la dosis baja (110 mg/12 h) ha demostrado ser igual de eficaz pero más segura (menos sangrados).

Dabigatran es el único de los nuevos anticoagulantes orales que tiene ya disponible un antídoto específico para revertir su efecto en el caso de sangrados graves: **idarucizumab**, anticuerpo monoclonal dirigido directamente contra la molécula de dabigatran, que neutraliza de manera rápida su efecto anticoagulante.

Rivaroxaban

Inhibidor directo del factor Xa. Tampoco requiere controles, y se administra en dosis fijas. Está contraindicado en insuficiencia renal muy grave (aclaramiento de creatinina <15 ml/min; precaución con <30 ml/min).

En fibrilación auricular no valvular, rivaroxaban ha demostrado ser no inferior a los dicumarínicos para prevenir el ictus, y presenta unas tasas de sangrado similares.

Apixaban

Inhibidor directo del factor Xa. Tampoco requiere controles, y se administra en dosis fijas. Contraindicado en insuficiencia hepática y en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <15 ml/min; reducir dosis con <30 ml/min).

En fibrilación auricular no valvular, es más eficaz y seguro que los dicumarínicos, y es el único fármaco de los tres que ha demostrado experimentalmente aumentos de supervivencia. Sin embargo, al no existir estudios comparativos entre los 3 fármacos, no hay recomendaciones actuales que prefieran uno u otro.

Recuerda que...

Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes orales:
DabigaTRan: inhibe la TRombina.
RivaroXaban: inhibe el factor Xa.
ApiXaban: inhibe el factor Xa.

Para interrupción de tratamiento con <48 horas a la cirugía no es necesario la terapia puente con HBPM.

ClCr	TIEMPO ÚLTIMA DOSIS PRE-CIRUGÍA RIESGO BAJO SANGRADO	TIEMPO ÚLTIMA DOSIS PRE-CIRUGÍA RIESGO MODERADO-ALTO SANGRADO
DABIGATRAN		
>80	24 h	2 días
50-80	24 h	3 días
30-50	2 días	4 días
<30	2-4 días	>5 días
RIVAROXABAN		
>30	24 h	2 días
<30	2 días	4 días
APIXABAN		
>30	24 h	2 días
<30	No se sabe	No se sabe

Tabla 4. Manejo perioperatorio de los nuevos anticoagulantes orales. ClCr = aclaramiento de creatinina

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
ACCIÓN	Inhibidor trombina (Fc II)	Inhibidor Fc Xa	Inhibidor Fc Xa
DOSIS	150 mg/12 h v.o 110 mg/12 h (>80 años, ClCr 30-49 ml/min)	20 mg/24 h v.o 15 mg/24 h (ClCr 15-29 ml/min)	5 mg/12 h v.o 2,5 mg/12 h (si 2 de los siguientes: >80 años, ClCr 15-29 ml/min, peso <60 kg)
CONTRAINDICACIÓN	ClCr <30 ml/min	ClCr <15 ml/min	ClCr <15 ml/min Insuficiencia hepática

Tabla 3. Nuevos anticoagulantes orales. ClCr = aclaramiento de creatinina.

Tema 20

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Concepto

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) puede tener dos objetivos diferentes:

- Sustituir la hemopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica.
- Permitir un tratamiento antineoplásico a dosis muy elevadas, que produciría una mielodepresión prolongada o definitiva.

Clasificación

- Según el tipo de donante se pueden distinguir varios tipos de trasplantes:
  - **Autogénico** o autólogo.
    Los progenitores hematopoyéticos son del propio paciente. Éstos se obtienen tras movilización con G-CSF, cuando el paciente está en remisión de su enfermedad.
  - **Singénico**.
    El donante y el receptor son genéticamente idénticos (p. ej., gemelos univitelinos).
  - **Alogénico**.
    - Donante emparentado.
      El donante y el receptor son genéticamente diferentes pero sus antígenos del sistema HLA son compatibles (p. ej., padre-hijo, hermano-hermana). Primero se analiza el sistema HLA de los familiares para ver si hay alguno histocompatible y, si no se encuentra ninguno, se recurre a:
    - Donante no emparentado.
      Se localiza un donante no emparentado en el registro internacional de donantes de progenitores hematopoyéticos que sea HLA compatible. Sistema HLA (en el cromosoma 6): pueden existir cuatro haplotipos diferentes (dos del padre y dos de la madre).
    - Haploidéntico.
      Utilización de células progenitoras derivadas de un donante familiar con identidad HLA solo parcialmente compatible con el paciente (comparten uno de los dos haplotipos que conforman el HLA), típicamente la madre, padre, un hermano o un hijo. Una de las características más ventajosas de esta fuente de progenitores es la disponibilidad de este tipo de donante en casi todos los pacientes, y la rapidez de esa disponibilidad.

    Actualmente existe una modalidad de trasplante alogénico –emparentado o no– en el que se utiliza acondicionamiento reducido, buscando más un efecto inmunomodulador que un efecto quimiotóxico. Son los "trasplantes de intensidad reducida" o "minialogénicos" que permiten aumentar la edad del receptor ya que producen menos toxicidad sistémica. Actualmente están siendo muy utilizados para realizar trasplante alogénico a pacientes mayores de 50 años.

- Según la procedencia de los PH.
  - Médula ósea.
  - Sangre periférica.
  - Cordón umbilical.
    Presenta menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH).

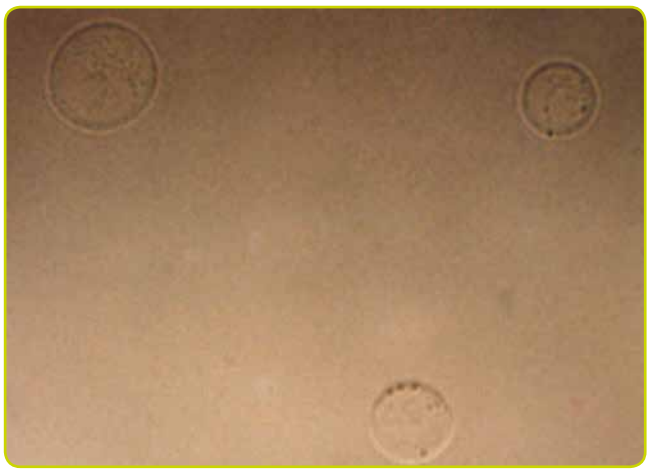


Figura 1. Células madre de cordón umbilical.

Indicaciones

- Enfermedades genéticas.
  Talasemia mayor, drepanocitosis, inmunodeficiencias, síndrome de Blackfan-Diamond,... Sólo se podrán realizar trasplantes alogénicos.
- Enfermedades adquiridas.
  - **Neoplásicas**.
    - Hematológicas.
      Leucemias, linfomas, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos,...
    - Sólidas.
      Tumores de células germinales, sarcoma Ewing.
  - **No neoplásicas**.
    Aplasia medular grave, hemoglobinuria paroxística nocturna.

El tipo de trasplante (autólogo o alogénico) viene determinado por múltiples factores (edad, estado general, tipo de enfermedad,...). La edad máxima para el TPH suele ser 60-65 años, debido a la gran morbimortalidad que conlleva, pero siempre hay que individualizar cada caso.

Etapas del TPH

- **Acondicionamiento**.
  Administración de altas dosis de quimioterapia, radioterapia o ambas, para eliminar las células neoplásicas del receptor, crear un espacio medular para los PH que se trasplantan e inmunodeprimir al paciente para que no presente un rechazo del injerto (en caso de alotrasplante).
- **Obtención** de los PH.
  - Autólogos.
    Se obtienen previamente y conservan congelados hasta el día del trasplante (infusión).
  - Alogénicos.
    Se suelen obtener del donante el mismo día de la infusión.
- **Infusión** de los PH (a través de un catéter endovenoso, previa descongelación de los PH).

- **Fase aplásica**.
  Se da tratamiento de soporte con transfusiones de eritrocitos y plaquetas. Se administran antibióticos y factores de crecimiento granulocíticos –G-CSF– o granulomonocíticos –GM-CSF–, con muy buenos resultados en cuanto a la prevención de infecciones.
- Fase de **recuperación** hematológica.
  A los 10-14 días de la infusión pueden evidenciarse células hematopoyéticas en la médula ósea y comienza el ascenso de las cifras de leucocitos y plaquetas en sangre periférica.

Complicaciones

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Principal complicación del **trasplante alogénico**. Se debe a que los **linfocitos T** inmunocompetentes del injerto atacan los tejidos del receptor al reconocer sus tejidos como extraños. No solo intervienen los antígenos del sistema MHC, sino también otros antígenos polimórficos (antígenos menores de histocompatibilidad) peor conocidos. Puede prevenirse mediante la depleción de células T del injerto (eliminar los linfocitos T del producto a trasplantar). Se trata con esteroides, ciclosporina y otros inmunosupresores. Existen dos tipos:

- Aguda.
  Afectación cutánea (la más frecuente, con eritema en palmas), digestiva (diarrea, dolor abdominal) y hepática (elevación de enzimas hepáticas).
- Crónica.
  Afectación de múltiples órganos con lesiones similares a las observadas en las colagenopatías. El tratamiento con IL-2 es útil en la EICH crónica resistente a corticoides.

Dado que los linfocitos T del donante también destruyen a las células tumorales del receptor (efecto "**injerto contra leucemia**"), los pacientes que sufren EICH también tienen mayores tasas de curación (sobre todo en la leucemia mieloide crónica). Por el mismo motivo, las recidivas tumorales son más frecuentes en los trasplantes autólogos que en los alogénicos.

Así, en los casos en los que no se consigue controlar la enfermedad de base tras el trasplante alogénico, se puede emplear la **infusión de linfocitos T del donante** al receptor, buscando aumentar el efecto injerto contra tumor (también suele aumentar la EICH).

Otras complicaciones

- Rechazo del injerto.
  Sobre todo en las aplasias medulares.
- Infecciones.
  Sobre todo durante el periodo de neutropenia (primeras 2-3 semanas).
- Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado (antes llamada enfermedad venooclusiva hepática).
  Consecuencia de la toxicidad hepática del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante.
- Neumonitis intersticial (sobre todo en pacientes con EICH crónica).

Tema 21

Transfusión

La transfusión de hemoderivados es habitual en los pacientes hematológicos. La transfusión de componentes sanguíneos está indicada únicamente para corregir déficits transitorios del transporte de oxígeno (concentrados de eritrocitos) o una reducción de los componentes celulares o plasmáticos (factores de la coagulación).

Indicaciones

- **Anemia aguda**.
  Está indicada la transfusión de concentrados de eritrocitos cuando la concentración de hemoglobina sea <7-8 g/dl, aunque en pacientes con peor tolerancia a la anemia hay que mantener cifras superiores de hemoglobina (p. ej., >65 años, enfermedad respiratoria o cardiovascular,...).
- **Anemia crónica**.
  La transfusión está indicada cuando la anemia sea sintomática o refractaria al tratamiento etiológico. En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo no está indicada la transfusión si Hb >7-9 g/dl. En estos casos hay que dar tratamiento para corregir la anemia (p. ej., hierro oral).

INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA
Pacientes con cáncer y anemia secundaria
Pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis
Síndromes mielodisplásicos
En algunos pacientes que van a ser sometidos a cirugía, para facilitar la recuperación posterior o como alternativa a la transfusión

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento con EPO.

Efectos secundarios

- Inmediatos.
  - Reacción hemolítica aguda.
    Esta es la complicación más grave ya que puede causar la muerte del paciente. Ocurre al transfundir eritrocitos frente a los que el receptor tiene anticuerpos, generalmente frente al grupo ABO o Rh (ejemplo: paciente grupo A que recibe sangre B). Se produce una hemólisis inmediata y masiva que produce insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada. Clínicamente cursa con dolor lumbar, fiebre, escalofríos y hematuria, posteriormente oligoanuria y CID, shock y muerte. El tratamiento se ha de realizar en UVI y precisa diálisis.
  - Reacción febril no hemolítica.
    Es el efecto secundario más frecuente. No es grave. Tratamiento: antitérmico.
  - Reacción alérgica.
    Es la segunda más frecuente, especialmente tras plasma o plaquetas. Cursa con eritema pruriginoso que cede con antihistamínicos. En algunos casos raros se produce un shock anafiláctico, y en estos casos hay que descartar un déficit de IgA con anticuerpos anti-IgA en el receptor.
  - Otras.
    Sepsis, lesión pulmonar aguda (muy rara pero muy grave, letal)…
- Tardíos.
  - Infección.
    Viral por VHC, VHB, VIH y transmisión de CMV.
  - Hemólisis retardadas.
  - Hemosiderosis postransfusional.
  - EICH postransfusional.
    Afecta fundamentalmente a pacientes inmunodeprimidos.
    Se produce porque los linfocitos T del donante reaccionan contra antígenos de histocompatibilidad del receptor, provocando en los casos más graves un fallo multiórganico.
    Clínicamente se parece a la EICH postrasplante, ya que afecta a la piel (rash pruriginoso), hígado (ictericia, elevación de enzimas de colestasis), tracto intestinal (náuseas, diarrea acuosa, dolor abdominal) y médula ósea.
    El diagnóstico es clínico y por biopsia de los tejidos afectos.
    Para el tratamiento se utilizan corticoides e inmunodepresores como la ciclosporina.
    En los pacientes de alto riesgo puede prevenirse mediante la radiación gamma de los hemoderivados, que elimina los linfocitos T del producto a transfundir.

(Ver tabla 1 en la página siguiente)

GRUPO	Rh +	Rh -
ANTÍGENO	Ag D	No antígeno
ANTICUERPO	No anticuerpo	Anti-D si inmunizado

Tabla 2. Grupo Rh.

GRUPO DEL RECEPTOR	ANTÍGENO ERITROCITOS	ANTICUERPO SUERO	GRUPO COMPATIBLE CON RECEPTOR
A	A	Anti-B	A, 0
B	B	Anti-A	B, 0
0	0	Anti-A y Anti-B	0
AB	A y B	No	AB, A, B, 0
Rh +	D	No	Rh+, Rh -
Rh -	-	Anti-D si inmunizado	Rh -

Tabla 3. Compatibilidad ABO y Rh para transfusión de eritrocitos.

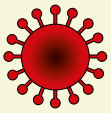
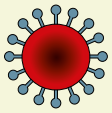
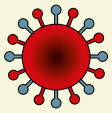
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO AB	GRUPO 0
ERITROCITO	 A	 B	 A-B	0
ANTICUERPOS	Anti-B	Anti-A	Ningunos	Anti-A y Anti-B
ANTÍGENOS	A antígeno	B antígeno	A y B antígeno	No antígenos

Tabla 1. Grupo AB0.

INDICACIONES PARA TRANSFUSIÓN DE ACUERDO A LA GUÍA PARA EL USO CLÍNICO DE LA SANGRE, SSA MÉXICO

Concentrado eritrocitario

1. Anemia con signos y síntomas de hipoxia tisular.
2. Hemoglobina preoperatoria menor a 8 mg/dl.
3. Pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, enfermedad pulmonar severa, edad mayor a 70 años y hemoglobina menor a 10mg/dl*.

La decisión de transfundir se basa en la sintomatología clínica. **No deberá utilizarse una cifra de hemoglobina como única indicación para transfundir**, excepto en pacientes con factores de riesgo asociados*.

Dosis e infusión:
10-15 ml/kg de peso/día, con una velocidad de 2-3 ml/minuto. Se espera un incremento de 1 g/dl de hemoglobina con cada concentrado.

Tabla 4. Indicaciones para transfusión de acuerdo a la guía para el uso clínico de la sangre, SSA México.

Valores normales en Hematología

CONCEPTO	VALORES NORMALES
Leucocitos	4.500-10.500/ mm^3
Eritrocitos	4,5-5 mill/ mm^3 (varón) 4-4,5 mill/ mm^3 (mujer)
Hemoglobina	13-18 g/dl (varón) 12-16 g/dl (mujer)
VCM	80-100 fl
CHCM	32-36 g/dl
Reticulocitos	0,5-2 %
Plaquetas	150.000-450.000/ mm^3
Vitamina B_{12}	200-1200 pg/ml
Folato sérico	6-20 ng/ml
LAM M2	t (8;21)
LAM M3	t (15;17)
LAM M4 eosinofílica	Inv 16
LAL L3 = Burkitt	t (8;14)
LMC	t (9;22) BCR/ABL Cromosoma Philadelphia
LNH folicular	t (14, 18). bcl-2
LNH manto	t (11, 14). bcl-1. Ciclina D1
Inmunofenotipo LLC	CD 19+, CD20+, CD23+, CD5+
Inmunofenotipo tricoleucemia	CD 19+, CD20+, CD23-, CD5-, CD103+
Inmunofenotipo LNH marginal esplénico	CD 19+, CD20+, CD5-, CD103-
Inmunofenotipo LNH manto	CD 19+, CD20+, CD23-, CD5+
Inmunofenotipo LNH de células grandes B	CD 19+, CD 20+, CD 79+. bcl 2 (30 %). bcl 6 (30 %)
Inmunofenotipo célula Reed-Sternberg	CD15+, CD30+, CD45 -

Tabla 1. Valores normales en Hematología.

BIBLIOGRAFÍA

- **Hematología Clínica**, 5.ª Edición. J Sans-Sabrafen, C Besses, JL Vives. Elsevier, 2006.
- **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 18.ª Edición. DL Longo, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, JL Jameson, E Braunwald. McGraw Hill, 2011.
- **Farreras-Rozman: Medicina Interna**, 16.ª Edición. C Rozman, F Cardellach, JM Ribera, A de la Sierra, S Serrano. Elsevier, 2009.
- **Cecil: Tratado de Medicina Interna**, 23.ª Edición. L Goldman, D Ausiello. Elsevier, 2009.
- **Oncoguía: Leucemia Linfocítica Crónica**. Labardini et al, Cancerología 6 (2011): 117-120.
- **Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE**. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):34-62.
- **How to approach thrombocytopenia**. Roberto Stas. Hematology 2012. 191-197.
- **Thrombocytopenia American Family Physician**. March 15.2012. Vol. 85, Number 6. 612-622.
- **Guía para el Uso Clínico de la Sangre**. Secretaría de Salud. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. Tercera edición enero 2007.
- **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**:
  - Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico. IMSS 407-10.
  - Prevención, diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos. IMSS 415-10.
  - Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. IMSS 389-10.
  - Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento 1.º, 2.º y 3.er nivel de atención. IMSS 247-16.
  - Diagnóstico y tratamiento de la esferocitosis hereditaria. IMSS 708-14.
  - Diagnóstico y tratamiento oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención. SSA 061-08.
  - Diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. IMSS 142-08.
  - Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda. IMSS 276-10.
  - Linfomas no Hodgkin en el adulto. IMSS 174-09.
  - Detección oportuna y diagnóstico del linfoma no Hodgkin en edad pediátrica. IMSS 444-10.
  - Abordaje diagnóstico de anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo. IMSS 750-15.
  - Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. IMSS 141-08.
  - Diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple. IMSS 409-10.
  - Diagnóstico y tratamiento de hemofilia en adultos. IMSS 178-09.
  - Diagnóstico y tratamiento linfomas de Hodgkin en población de 16 años. IMSS 285-16.
  - Diagnóstico y tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) en el paciente pediátrico. SSA 290-10.
  - Diagnóstico y tratamiento de púrpura trombocitopénica inmunológica. IMSS 143-08.

GRUPO

AMIR

www.academiamir.com

AMIR

www.amirmexico.com